

UNIVERSIDAD AUTONÓMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO
EN SU ASOCIACIÓN CON SÍNDROME DE OJO SECO, VARIANTES
BIOMÉTRICAS OCULARES, HIPOACUSIA Y PERFIL POLIMÓRFICO DEL
GEN LOXL1 EN POBLACIÓN MEXICANA**

Por

DR. JESÚS ALBERTO RUIZ GONZÁLEZ

**Como requisito para obtener el grado de
Especialista en OFTALMOLOGÍA**

Febrero, 2016

**SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO
EN SU ASOCIACIÓN CON SÍNDROME DE OJO SECO, VARIANTES
BIOMÉTRICAS OCULARES, HIPOACUSIA Y PERFIL POLIMÓRFICO DEL
GEN LOXL1 EN POBLACIÓN MEXICANA**

Aprobación de la tesis:




Dr. med. Karim Mohamed Noriega
Director de tesis



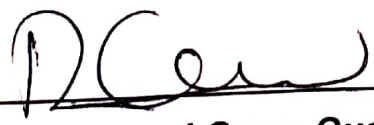
Dr. med. Alejandro Martínez López-Portillo
Co-director de tesis



Dr. Jibrán Mohamed Noriega
Co-director de tesis



Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho
Jefe del Departamento de Oftalmología
Co-director de tesis



Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Subdirectora de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis Padres, María Esther González Andrade y José Francisco Ruiz Castillo, que me han apoyado en todo momento.

A mi novia Shaine, quien me ha apoyado y me ha alentado a seguir adelante.

A mis compañeros, que han sido parte importante en este camino de tres años hacia mi formación como especialista, Christian, Valeria, Toledo, Oton, Bertha, Marisa, Idania, Vero, Dante, Jerónimo, Mariana, Abraham, Fernando, Susana, Rubén, Yunuen, Mara, Yara, Cepeda y Corral, sobre todo a mis compañeros de generación Liliana, Efrén, Julio y Gerardo.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de Tesis, Dr. Med. Karim Mohamed Noriega por su esfuerzo y dedicación y a mis maestros.

A Elena, amiga y apoyo en la terminación de esta tesis.

Al Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsho por haberme permitido la oportunidad de estar en esta institución.

A mi familia, fuente de apoyo constante e incondicional en toda mi vida y más aún en los duros años de carrera profesional y ahora de postgrado, y en especial quiero expresar mi más grado agradecimiento a mis padres que sin ellos hubiera sido imposible culminar mis estudios.

Tabla de Contenido

CAPÍTULO I

1. RESUMEN	1
------------------	---

CAPITULO II

2.1. INTRODUCCIÓN.....	3
2.2. ANTECEDENTES	6
Historia.....	6
Manifestaciones Oculares.....	7
Epidemiología	8
Síndrome de ojo seco	9
Variantes Biométricas oculares.....	17
Hipoacusia	21
Genética de LOXL1.	25
2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD	28

CAPITULO III

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	30
3.2 HIPOTESIS NULA.....	30

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS	31
--------------------	----

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS	34
-----------------------------	----

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS	42
Parámetros de Ojo Seco.....	44
Parámetros Biométricos.....	54
Análisis Genético	60

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN	63
--------------------	----

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN	68
---------------------	----

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS	70
Carta de aprobación del comité de Ética	70

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA	71
------------------------	----

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	77
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Datos demográficos de la totalidad de los casos	43
Tabla 2. Datos Demográficos de ojo seco.	45
Tabla 3. Parámetros de ojo seco en grupos Control, PEX y PEG	47
Tabla 4. Análisis Multivariado de ojo seco en grupos control, PEXS y PEXG ..	49
Tabla 5. Parámetros de ojo seco en grupos Control y PEX (PEX con PEG)	50
Tabla 6. Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes control, PEX y PEG ...	52
Tabla 7. Análisis Multivariable de Cuestionarios.....	53
Tabla 8. Cuestionario de Calidad de Vida y de ojo seco en dos grupos	54
Tabla 9. Datos demográficos para análisis biométrico.....	56
Tabla 10. Parámetros biométricos en grupos control, PEX y PEG	57
Tabla 11.1. Análisis Multivariado de parámetros biométricos	58
Tabla 11.2. Análisis Multivariado de parámetros biométricos	59
Tabla 12. Parámetros biométricos en dos grupos.....	61
Tabla 13. Análisis de LOXL1 para 3 grupos poblacionales	62

INDICE DE ANEXOS

Anexo	Página
Lista de procedimientos realizados de este estudio.....	39
Carta de aprobación de comité de Ética	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ADO: Distancia de Apertura angular

AHF: Antecedentes Heredofamiliares

APP: Antecedentes Personales Patológicos

ARA: Área de recesión angular

dB. Decibeles

CA: Cámara Anterior

DEQ 5: 5 Item Dry Eye Questionnaire

DGM: Disfunción de glándulas de Meibomio

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

GCC: Grosor Corneal Central

GCD: Grosor Corneal más Delgado

GPAA: Glaucoma Primario de Angulo Abierto

HEX: Hexagonalidad endotelial

HTA: Hipertensión arterial

LOXL1: Lysyl Oxidase-Like

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OSDI: Ocular Surface Disease Index

OsmL: Osmolaridad Lagrimal

PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo

PEX (-): Paciente con PEX, ojo sin material de Pseudoexfoliación

PEX (+): Paciente con PEX, ojo con material de Pseudoexfoliación

PSB: prueba de Schirmer basal

PXM: Material de Pseudoexfoliación

SCCM: Sensibilidad Corneal Central Mecánica

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

TISA: Área irido - trabecular

TRL: Tiempo de ruptura lagrimal

VFQ 25: Visual Function Questionnaire 25

CAPÍTULO I

1. RESUMEN

Jesús Alberto Ruiz González

Fecha de Obtención de Grado:

Febrero, 2016.

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del Estudio:

Síndrome pseudoexfoliativo y Glaucoma Pseudoexfoliativo en su asociación con síndrome de ojo seco, variantes biométricas oculares, hipoacusia y perfil polimórfico del gen LOXL1 en población mexicana

Número de páginas: 89

**Candidato para el grado de
Especialidad en Oftalmología**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito, Objetivo y Método del Estudio:

Estudio prospectivo, transversal, comparativo, para valoración y medición de síndrome de ojo seco, variantes biométricas, hipoacusia, perfil polimórfico del Gen LOXL1 entre pacientes con síndrome pseudoexfoliativo, glaucoma pseudoexfoliativo y pacientes control del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de Agosto de 2014 a Diciembre de 2015.

Resultados:

Logramos reclutar un total de 166 ojos de 84 pacientes, 95 ojos control, 40 ojos con PEX y 31 ojos con PEG con edad promedio de 73.38 ± 8.1 , 75.78 ± 7.09 y 75.78 ± 7.09 respectivamente ($p= 0.228$). Para el estudio de ojo seco utilizamos 57 ojos control, 40 ojos con PEX y 31 ojos con PEG. Obtuvimos una Osmolaridad lagrimal mayor en pacientes con PEX 314.40 ± 12.39 mOsm/L, seguido de PEG con 313.42 ± 15.77 mOsm/L y pacientes control 303.19 ± 15.29 mOsm/L ($p=0.003$); sensibilidad corneal menor para PEG de 5.0 ± 1.0 cm, luego para PEX 5.18 ± 0.9 cm y para los pacientes

control 5.65 ± 0.6 cm ($p = 0.002$). Mayor grado de escala de tinción corneal de Oxford y NEI/Clek en pacientes con PEG ($p = 0.001$ para ambas escalas) y alteraciones en la calidad del meibum con mayor patología para PEG ($p = 0.001$) y para el engrosamiento en el borde palpebral ($p = 0.001$); el resto de los parámetros de ojo seco como Schirmer, tiempo de ruptura lagrimal, exploración corneal y conjuntival no resultaron significativos. Para el estudio de biometría ocular en pacientes con PEX se utilizaron 45 ojos control, 25 ojos con PEX y 27 ojos con PEG, sin diferencia significativa para edad y sexo. Obtuvimos un menor ángulo irido corneal por Pentacam® en los pacientes con PEG 30.5 ± 4.9 , que en el PEX de 31.7 ± 5.9 y los pacientes control 34.34 ± 6.9 ($p = 0.039$), y medición de paquimetría más delgada por Pentacam®, con grosor corneal más delgado (GCD) y grosor corneal central (GCC), para PEG (501.6 ± 37 μ m y 495.0 ± 38 μ m respectivamente) que el PEX (532.2 ± 40 μ m y 525.1 ± 42 μ m) y los pacientes control (520.7 ± 27 μ m y 516.0 ± 28 μ m) ($p = 0.009$ y 0.008), una mayor longitud axial en pacientes con PEX de 23.6 ± 1.3 mm, para PEX de 23.1 ± 0.6 mm y los pacientes control 22.9 ± 0.7 mm ($p = 0.018$), sin diferencia significativa para los otros parámetros estudiados: Volumen de Cámara anterior, Profundidad de cámara anterior, diámetro corneal y valores cuantitativos del OCT de cámara anterior y ángulo irido – corneal. Existe mayor grado de malestar en pacientes Controles que en pacientes con PEX o PEG, por cuestionario de ojo seco y calidad de vida. No encontramos diferencia en antecedentes personales patológicos (APP) para PEX como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.

Conclusiones y Contribuciones:

En este estudio demostramos parámetros de ojo seco alterados como la osmolaridad lagrimal, la sensibilidad corneal y escala de tinción corneal de Oxford y NEI/Clek que se encuentran claramente afectadas, así como alteración en la secreción de las glándulas de Meibomio y el margen palpebral también resultaron significativas, de cualquier modo, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de ruptura lagrimal y el Schirmer basal con anestesia, ni en la exploración general de conjuntiva y cornea. Además pudimos observar cambios en el GCC y GCD con mayor grosor para PEX y menor grosor en PEG, mayor longitud axial en pacientes con PEG y corroboramos ángulos irido – corneal más estrechos en PEG por Pentacam®. No logramos obtener diferencias significativas en el resto de parámetros biométricos ni valores de OCT de cámara anterior. Estudios con mayor población se requerirán para confirmar nuestros hallazgos.

Dr. Med. Karim Mohamed Noriega
Profesor del Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario “Dr. José E. González”
Facultad de Medicina, U.A.N.L.
Director de Tesis

CAPITULO II

2.1. INTRODUCCIÓN

El síndrome pseudoexfoliativo (PEX) es un trastorno sistémico complejo de la matriz extracelular que afecta principalmente a los órganos viscerales y oculares^{1,2}. Patológicamente se describe como una microfibrinopatía elástica caracterizada por producción progresiva y depósitos anormales en tejidos oculares y sistémicos. Es considerada una enfermedad sistémica que afecta órganos viscerales¹, ocurre en todo el mundo en proporciones diferentes, tiene una prevalencia tan alta como 17.5% en países escandinavos³ y tan bajo como 0.4% en países asiáticos⁴. Entre las asociaciones sistémicas se han descrito la vasculopatía sistémica e incluyen ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y la pérdida de audición⁵.

Las primeras descripciones de PEX fueron hace un siglo, inicialmente por Lindberg en 1917^{2,6} y caracterizado además por Vogt en 1925⁷.

Se caracteriza por material blanquecino a manera de escamas en el Segmento anterior, así como reborde del iris, red trabecular y en cápsula anterior del

Cristalino. Se puede observar en vivo durante la exploración rutinaria con lámpara de hendidura. La naturaleza exacta del material y la patogénesis de la enfermedad aún permanecen desconocidas. Análisis de estas estructuras, del ojo y otros órganos del cuerpo, como tejido conectivo de vasos sanguíneos, revelan una sustancia parecida a la membrana basa, que se ha identificado por microscopía electrónica⁸ e inmunohistoquímica^{1,2}. Es una de las causas más frecuentes de glaucoma de ángulo abierto secundaria en todo el mundo y lleva al 50% de los casos a desarrollar Glaucoma Pseudoexfoliativo (PEG)⁹, además progresa más rápidamente que el glaucoma primario de ángulo abierto².

Tiene una gran importancia para el oftalmólogo por tener predisposición de debilidad zonular lo que lleva a complicaciones durante la cirugía de cataratas convencional, y es uno de los factores de riesgo común para la mala agudeza visual después de la cirugía¹⁰. También se han intentado buscar parámetros biométricos oculares y sistémicos que difieran en pacientes con PEX¹¹.

En conjuntiva induce cambios histopatológicos que pueden producir síndrome de ojo seco, como alteraciones y pérdida de células de Goblet y glándulas lagrimales accesorias y crecimiento anormal y estratificación de células epiteliales^{9,12}.

La correlación entre el glaucoma y la pérdida de la audición se ha estudiado anteriormente, solo el PEX se ha demostrado tendencia a la pérdida de audición, existe evidencia fuerte para esta asociación^{13–18}.

El descubrimiento de mutación del gen Lysyl oxidasa-like 1 (LOXL1) se correlaciona con la predisposición genética de la enfermedad, y abre posibilidad de futuros estudios en el tema¹⁹⁻²¹.

El tratamiento para PEG es el mismo que para el Glaucoma primario de Ángulo Abierto, pero con seguimiento más estrecho, ya que tiene mayor frecuencia de daño en el nervio óptico a momento del diagnóstico, peor daño en campos visuales, menor respuesta a medicamento y necesidad de intervenciones quirúrgicas⁵.

2.2. ANTECEDENTES

Historia.

El PEX fue descrito por primera vez en Finlandia, por Lindberg⁶ en 1917, el encuentra en la revisión del 50% de sus pacientes con glaucoma, descamación parecida a la caspa en el cristalino y en la pupila en el segmento anterior del ojo; posteriormente otros autores confirman lo descrito por Lindberg. En 1925, Vogt atribuyó el material a una verdadera exfoliación o deslaminación de la cápsula de la lente, mientras que Busacca en 1927 y años más tarde Dvorak-Theobald en 1954 relacionó el material a una precipitación anormal en la cápsula del cristalino²². Desde entonces se ha descrito como la causa identificable más común de glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo (PEG), y que progresa más rápidamente que el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)². También se detecta material de pseudoexfoliación depositado alrededor de los vasos sanguíneos del tejido conectivo identificado por microscopía electrónica e inmunohistoquímica^{8,12,23}.

Manifestaciones Oculares

El PEX tiene manifestaciones oculares importantes, se caracteriza por depósitos de material fibrilar que se puede encontrar en todas las estructuras del segmento anterior bañadas por el humor acuoso. El material de pseudoexfoliación (PXM) se puede observar in vivo durante el examen con lámpara de hendidura. Aparece material “como caspa” en la cámara anterior (Fig. 1.A). Y más característicamente en la cápsula anterior del cristalino depositado en un doble patrón de anillos concéntricos. El anillo central se encuentra en la zona del esfínter del iris, mientras que el anillo periférico sólo es visible después de dilatación de la pupila¹. También se observa en el margen pupilar (Fig. 1.B), en la zónula lente y en la malla trabecular¹.

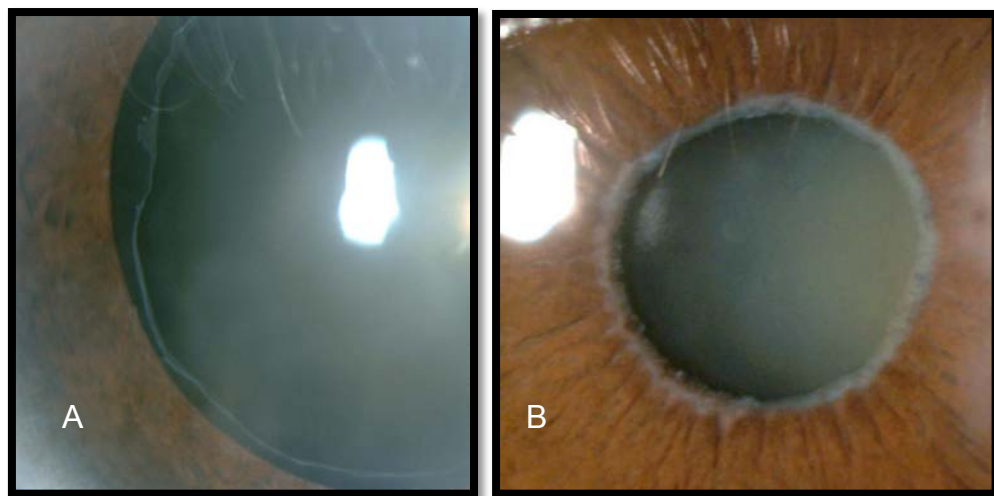


Figura1. A. Material de pseudoexfoliación en cristalino. B. Material de Pseudoexfoliación en borde pupilar

Las manifestaciones oculares de PEX incluyen despigmentación del iris, que conduce a defectos de transiluminación peripupilares, leve híperrpigmentación de la malla trabecular, glaucoma secundario de ángulo y facodonesis o subluxación del cristalino causados por dehiscencia zonular. La pérdida de soporte zonular lente tiene como consecuencia cirugías intraoculares desafiantes con el potencial de ruptura de cápsula posterior con pérdida de vítreo, subluxación del cristalino, o incluso luxación completa del cristalino.

Epidemiología

La prevalencia del PEX es mucho mayor en países escandinavos que en cualquier parte del mundo, de cualquier modo ocurre en todo el mundo con una proporción promedio entre 10 – 20% en la población general arriba de 60 años²⁴. En todas las poblaciones la frecuencia aumenta con la edad, doblando la probabilidad cada 10 años, después de los 50 años, las mujeres son más frecuentemente afectadas. Se ha descrito un alta prevalencia en Finlandia, Islandia, Noruega y el norte de Rusia, donde afecta 10 - 13% en edades de 50-69 años, y del 21-35% arriba de 70 años. Se han descrito proporciones similares en Arabia Saudita, países mediterráneos y bálticos, en los Estados Unidos en los indios navajos y aborígenes australianos. La proporción disminuye a 3-10 % arriba de 60 años en los demás países europeos y en el resto de los Estados

Unidos. Aunque es común en algunas poblaciones Asiáticas, como en Japón y Mongolia, es muy raro en China⁴ y en Malasia.

La prevalencia de PEX en los Estados Unidos es generalmente similar a la de Europa occidental. Es mucho más frecuente en la raza blanca que en personas de ascendencia africana⁵. Sin embargo, mientras que se cree que es poco frecuente en África, informes recientes sugieren que es común en Etiopía y Sudáfrica, así como una amplia zona de África occidental en la que se había pensado previamente no existía. En Nuevo México, los hombres hispanoamericanos tienen casi seis veces más probabilidades de desarrollar PEX que son no hispanoamericanos²⁵. Estudios epidemiológicos adicionales son necesarios en nuestra población para esta enfermedad.

Síndrome de ojo seco

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo. En muchos casos esta enfermedad se acompaña de síndrome de ojo seco. La aparición de ojo seco es presumiblemente afectada por cuatro factores: edad, enfermedades concomitantes, glaucoma en sí, y la medicación²⁶.

El glaucoma por si solo desarrolla ojo seco²⁶. Además se ha sabido que el PEX es tipo de glaucoma que más ojo seco produce comparado con los otros, como

GPAA y glaucoma pigmentario. También otros factores externos, como la medicación y conservadores como el cloruro de benzalconio (BAC 0.01%) disminuye la calidad lagrimal²⁷.

Erdoğan et al.¹² describieron recientemente un estudio que mostró anomalías de la película lagrimal en pacientes con PEG. Las posibles razones que subyacen a este fenómeno son la disfunción del sistema nervioso autónomo (presión intraocular, la perfusión ocular, y la producción de lágrimas están sujetos a control neuronal) y la reducción de la producción de lágrima basal.

El PXM se deposita en la conjuntiva, donde se encuentran las células caliciformes y las glándulas lagrimales accesorias. El material que no es evidente en la exploración por lámpara de hendidura ha sido detectado por microscopía electrónica en la conjuntiva¹². Clínicamente, la conjuntiva es normal en el PEX. Sin embargo, la angiografía con fluoresceína de la conjuntiva reveló la pérdida del patrón regular limbo vascular y áreas de neovascularización en casos avanzados, así como la congestión de los vasos ciliares anteriores^{12,28}. La pérdida de células caliciformes conjuntivales, agrandamiento anormal de las células epiteliales, aumento de la estratificación celular y queratinización se sabe que son manifestaciones histopatológicas comunes de la superficie ocular en el síndrome de ojo seco⁹. Como resultado, cambios de secreción mucosa conjuntival normal a un epitelio queratinizado no secretor.

Uno de los primeros en describir cuantitativamente el ojo seco en PEX fue en 1999, donde Kozobolis y colaboradores²⁹ realizaron la prueba de tiempo de ruptura lagrimal (TRL) y prueba schirmer basal (PSB) en 108 ojos de 57 pacientes con pseudoexfoliación y 120 ojos de 60 sujetos normales. Obtuvieron resultados más bajos de TRL y PSB en el grupo de PEX, ellos sugieren que el PEX tiene una afección conjuntival y que los pacientes con PEX pueden ser más propensos a desarrollar la xeroftalmia, sobre todo si son tratados con beta - bloqueadores. Estos resultados justifican la suposición de que la secreción lagrimal puede verse afectada en PEX. Las pruebas para ojo seco, PSB y TRL, son ampliamente utilizadas como pruebas para la evaluación de la producción de lágrimas y la estabilidad de la película lagrimal. Las puntuaciones más bajas en PSB y TRL se han encontrado en los ojos con PEX^{12,23}.

Para el estudio del síndrome de ojo seco, y determinación del tipo de ojo seco como ocurre en el PEX, existen pruebas para su clasificación utilizados en la clasificación de gravedad del ojo seco y sintomatología (por ejemplo, cuestionarios, como El indicador de enfermedad de superficie ocular (Ocular Surface Disease Index: OSDI), TRL, coloración fluoresceína o verde lisamina de la córnea y la conjuntiva, anotando la secreción de glándulas de Meibomio, y el test de Schirmer³⁰.

Debido a la variedad de procesos de enfermedad asociados con ojo seco, con frecuencia valores se presentan más elevados y más bajos en determinada enfermedad. Por ejemplo, un paciente con baja producción de lágrima acuosa (Schirmer < 5 mm) puede presentarse con una película lagrimal estable (TRL < 20 segundos). La inversa también es común. Signos indicativos de los subtipos (Fig. 2) de la enfermedad no necesariamente se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad.

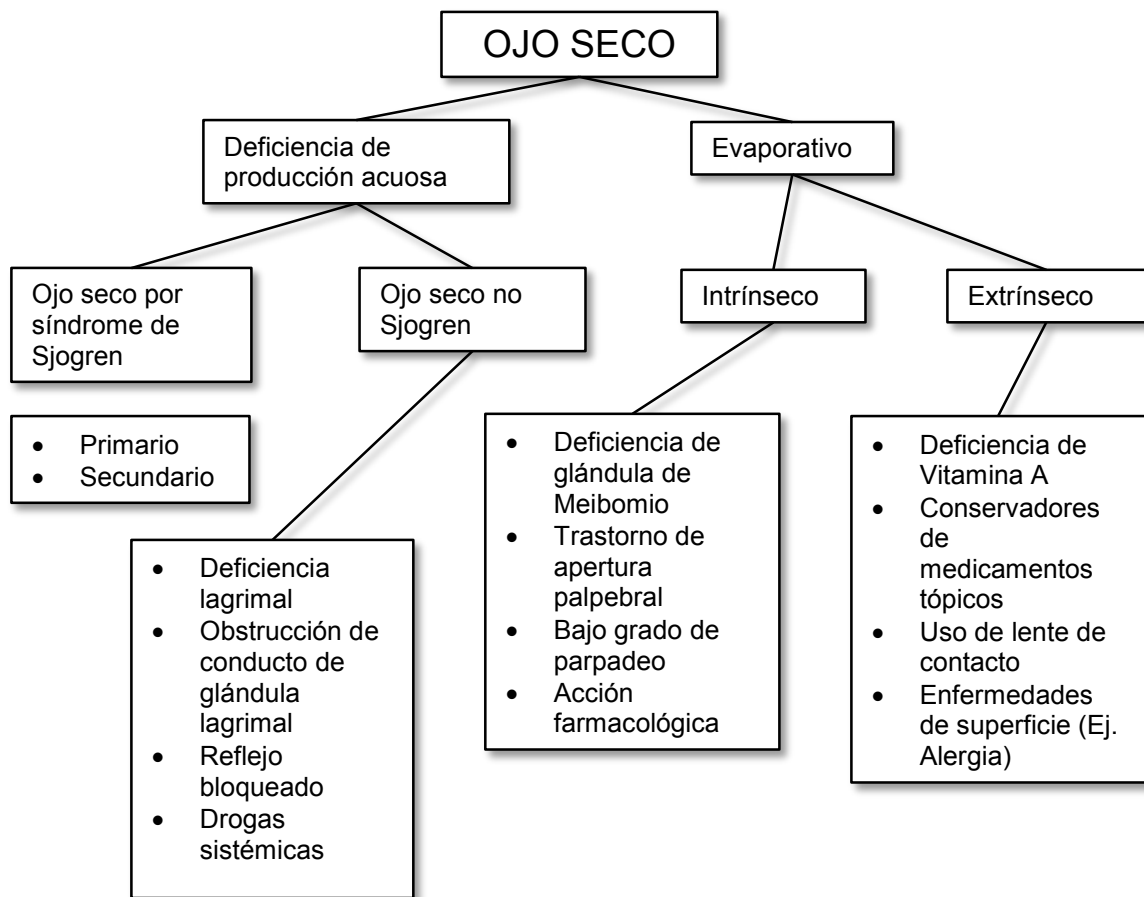


Figura 2. Subtipos de ojo seco. Principales causas etiológicas de ojo seco.

También deficiencias película lagrimal se correlacionan con los cambios en la sensibilidad corneal en el PEX. Detorakis y colaboradores³¹, en el 2005, evaluaron la sensibilidad corneal central mecánico (SCCM) de PEX. Se midió CCMS y el grosor corneal central (GCC) se midieron (utilizando un estesiómetro Cochet-Bonnet y un paquímetro ultrasónico, respectivamente). También se realizaron PSB y TRL en 40 pacientes con PEX y 38 pacientes sanos. La PSB en el grupo de PEX fue más bajo que en el grupo control (11.45 +/- 2.52 mm and 14.27 +/- 1.18 mm, respectivamente, $P = 0.04$). TRL también fue significativamente más bajo en el grupo de PEX (7.64 +/- 2.37 mm and 12.43 +/- 3.14 mm, respectivamente, $P = 0.03$). La SCCM fue significativamente ($p=0.02$) más baja en PEX comparado con el grupo control (4.54 +/- 0.23 cm and 5.73 +/- 0.44 cm, respectivamente) pero las mediciones de el ECC no resultó significativa. Concluyen que la disminución en el SCCM en los ojos de PEX puede estar relacionado con la disminución TRL y PSB en PEX. Sin embargo, una implicación directa de los nervios sensoriales también puede participar. La reducción de SCCM puede tener implicaciones para el manejo clínico de los pacientes PEX.

En el 2003 Vassilios y colaboradores²³, En un estudio transversal prospectivo, transversal, 40 ojos de 40 pacientes con PEX (grupo de estudio) sin glaucoma, se midió PSB con anestesia y TRL antes de la cirugía de cataratas. Al final de una operación sin incidentes, se obtuvo una muestra de 1 x 1,5 mm de tejido conjuntival y se realizaron microscopía de luz y de electrones. Los resultados se compararon con un grupo control. PSB y TRL fueron significativamente menores ($P = 0,01$ y $P = 0,001$) en los pacientes PEX (media 10,6 mm y 8,6 s,

respectivamente) que en el grupo control (13,4 mm y 12,3 s respectivamente). Sin significancia estadística en células de Goblet ($P= 0.66$)

A las pruebas de ojo seco se han agregado nuevas mediciones como la medición de Osmolaridad Lagrimal (OsmL). A diferencia de las pruebas correlacionadas a subconjuntos de ojo seco, OsmL es un indicador global de la enfermedad, independientemente de su etiología. En 2006, Tomlinson et al³² concluyeron que la medida de la osmolaridad de la película lagrimal ofrece la mejor manera de capturar, en un solo parámetro, el balance de entradas y salidas del sistema lagrimal.

El valor de la medición de la osmolaridad lagrimal (OsmL) en el diagnóstico de la enfermedad de ojo seco y su potencial de ser la prueba de diagnóstico estándar de oro fue propuesto hace mucho tiempo. Sin embargo, los problemas asociados con las tecnologías existentes obstaculizado el uso de una prueba de este tipo en la práctica clínica. A pesar de las dificultades técnicas para medir la OsmL en un laboratorio, muchos trabajos han confirmado el valor de la evaluación de la osmolaridad lagrimal en el diagnóstico de ojo seco^{9,32}.

Trabajos recientes han proporcionado un valor de corte bien validado de 316 mOsm/L³² o 315 mOsm/L³³ de la enfermedad del ojo seco, con un grado de democracia precisa mayor que otras pruebas para el diagnóstico de ojo seco.

Equipos de prueba OsmL utilizado en el pasado se basan en la depresión del punto de congelación o condensación de presión de vapor; sin embargo, estos métodos se consideran ser caro y consume tiempo. Además, estas pruebas requieren volúmenes de desgarro mucho más altas que se puede recoger en varias formas de ojo seco⁹.

Un sistema de osmolaridad por microchip recientemente comercializado basado en la medición de conductividad eléctrica (de TearLab, OcuSense, Inc, San Diego, CA, EE.UU.) parece haber superado estos aspectos³⁴. El Sistema de osmolaridad de TearLab utiliza una muestra de lágrima nl 50 para medir la OsmL. El sistema es no invasivo, muy fácil de usar y proporciona resultados en menos de un minuto. El sistema de TearLab utiliza una pluma de mano que cuenta con una interfaz que obtiene las lágrimas y reducir el tiempo de muestreo a menos de un segundo. La tarjeta de prueba se utiliza como un sistema de medición, así como un dispositivo de recolección lágrima³⁴.

Una vez que la muestra es recolectada, la pluma inicia la medición acoplándola en el lector del TearLab, que muestra una medición cuantitativa del análisis tarjeta de prueba³⁴.

Öncel y colaboradores⁹, reportaron en un estudio del 2011, en 62 ojos de 31 pacientes con síndrome pseudoexfoliativo unilateral [PEX (+)], y 31 ojos sin material pseudoexfoliativo [PEX (-)], además 31 ojos de 31 pacientes control, un promedio de OsmL de 298.7 ± 7.8 mOsm/l en el grupo control, 306.3 ± 6.6 mOsm/l en el grupo con PEX (+) y 301.4 ± 7.1 mOsm/l en PEX (-). Observaron diferencia significativa entre el grupo control y el grupo PEX (+) y PEX (-) Pseudoexfoliativo ($p = 0.011$ y 0.001), pero no hubo diferencia significativa entre ojos de pacientes PEX (+) y PEX (-) ($p = 0.146$). Concluyen que ambos ojos de pacientes con material Pseudoexfoliativo unilateral pueden desarrollar ojo seco.

En un estudio del 2015 Akdemir y Colaboradores³⁵, agruparon en 130 ojos en grupo control, y 108 ojos con PEX (+). El grupo PEX (+) se agrupa en PEX y PEG. Se midió el Schirmer, TRL y grosor corneal central (GCC). El resultado Schirmer en el grupo control fue 12 ± 4 mm (4-25 mm), en el PEX 10 ± 4 mm (4 – 22 mm), en el grupo de PEG 9 ± 3 mm (4-15 mm). La diferencia entre el grupo Control, PEX y PEG fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$, $p < 0.001$ respectivamente). En TRL, En el grupo control, la media fue de 11 ± 2 s (5-16 s), en el grupo de PEX 8 ± 3 (3-16 s), en el grupo de PEG 8 ± 3 s (5-15 s). Concluyeron que el material de PEX puede causar disminución de la secreción de la película lagrimal y perturbar la estabilidad de la película lagrimal y que no hay cambio en el grosor corneal por el ojo seco ocasionado por PEX. Sin embargo disminución del GCC puede deberse a una disminución del estroma

corneal y un aumento en el PEG puede deberse a un decremento de células endoteliales.

Variantes Biométricas oculares

El PEX es una enfermedad que se caracteriza por acumulación progresiva de material fibrogranular en la matriz extraceular de muchos tejidos oculares y el segmento anterior, incluido los depósitos característicos del iris, cápsula del cristalino, malla trabecular y zónula. De cualquier manera las fases más tempranas del PEX no están bien definidas. Se sabe que existe pérdida de pigmento por zonas del esfínter del iris que ayuda a diagnóstico temprano. Aun así frecuentemente se tiene un subdiagnóstico, llevando a complicaciones durante la cirugía de catarata.

El PEX no solo causa Glaucoma Severo de ángulo abierto, también presenta subluxación del cristalino, ángulo cerrado, deterioro de la barrera hematoacuosa y serias complicaciones durante la cirugía de catarata, además que se ha implicado como factor directo de aparición de cataratas³⁶.

Producción local y depósitos de material de pseudoexfoliación (PXM) pueden llevar a cambios característicos ultraestructurales en el endotelio corneal, iris, malla trabecular, cuerpo ciliar, zónula y cristalino, así como estructuras de la barrera hemato-acuosa. La complicación más frecuente en el PEX durante la cirugía de catarata es una severa debilidad de la zónula que puede causar diálisis, pérdida de vítreo, dislocación del cristalino o lente intraocular en segmento posterior a la cirugía. Se ha reportado facodonesis y subluxación del cristalino en 8.4% a 10.6%, además las pupilas con PEX tienen una disminución de respuesta a agentes midriáticos, posiblemente por iris fibrótico o la restricción de movimientos del iris por el PXM.

No existe consenso sobre los efectos del PEX para el grosor corneal central (GCC)³⁵. Estudios han demostrado mayor adelgazamiento de GCC^{37,38}, pero otros no se ha podido demostrar variaciones en con PEX comparados con pacientes control^{11,31,35}, aunque en otros estudios incluso se ha demostrado que ECC se reduce en pacientes con ojo seco contra pacientes control³⁹.

La asociación entre el glaucoma de ángulo cerrado y pseudoexfoliación es controvertida, Gross y colaboradores⁴⁰, Estudiaron retrospectivamente las configuraciones de ángulo de 54 pacientes con pseudoexfoliación y encontraron ángulos ocluidos por gonioscopía en cinco casos (9,3%). También se analizaron los datos de varios grandes estudios de pacientes pseudoexfoliación y

encontraron una mayor prevalencia de glaucoma agudo de ángulo cerrado en este grupo. Estos datos sugieren que los pacientes con pseudoexfoliación pueden representar una población de alto riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado.

Jonas y colaboradores¹¹ en el 2015 reportaron en un estudio descriptivo de 9175 ojos sin PEX contra 87 pacientes con PEX. No se asoció significativamente con APP como diabetes mellitus, el tabaquismo y dislipidemia. Se midieron parámetros oculares de la longitud axial ($P = 0,56$), el ECC ($P = 0,22$) radio de curvatura corneal anterior ($P = 0,36$), profundidad de cámara anterior ($P = 0,12$), espesor de la lente ($P = 0,20$), la presencia de ángulo Cerrado ($P = 0,72$), área óptica disco ($P = 0,62$), radio copa/disco vertical ($p = 0,20$), radio copa/disco horizontal ($p = 0,05$), área de anillo neuroretiniano ($P = 0,31$), volumen de anillo neuroretiniano ($P = 0,27$), la presencia de retinopatía diabética ($P = 0,75$), la presencia de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) ($P = 0,84$), la presencia de retinitis pigmentosa ($P = 0,81$), y la presencia de oclusión de la vena retiniana ($P = 0,61$), no se encontraron parámetros de relación significativo.

En 2003 Inoue y colaboradores³⁷, realizaron comparación de conteo de células endoteliales y ECC, en 21 pacientes (26 ojos; 7 PEG, y 19 PEX) y en 30 pacientes con catarata senil como grupo de control (30 ojos). La densidad celular endotelial corneal fue significativamente menor en los ojos con PEX (2336 ± 383 células /

mm²) que en los ojos no PEX (2632 ± 327 células / mm²) ($P = 0.003$). No hubo diferencia significativa en el coeficiente de variación para el área de la celda y el porcentaje de células hexagonales entre estos dos grupos. ECC fue significativamente más delgado en los ojos PEX (529 ± 31 μm) que en los ojos no PEX (547 ± 28 μm) ($P = 0,03$). No hubo diferencias significativas en estos factores entre los PEX y PEG. Concluyeron que en los ojos con PEX, independientemente del PEG, la densidad de células endoteliales de la córnea está disminuida y la córnea central es delgada.

Como se había mencionado anteriormente, en un estudio del 2015. Akdemir y Colaboradores ³⁵, agruparon en 130 ojos en grupo control, y 108 ojos con PEX (+). El grupo PEX (+) se agrupa en PEX y PEG. El resultado GCC medio fue de 544μm en el grupo control, 521 μm el grupo síndrome de PEX y 533 μm el grupo de PEG con diferencia significativa ($p < 0.001$, $p = 0.030$, respectivamente). No hubo diferencia significativa entre grupos de PEX y PEG. Concluyeron que el material de PEX puede causar disminución de la secreción de la película lagrimal y perturbar la estabilidad de la película lagrimal y que no hay cambio en el grosor corneal por el ojo seco ocasionado por PEX. Sin embargo Disminución del GCC puede deberse a una disminución del estroma corneal y un aumento en el PEG puede deberse a un decremento de células endoteliales.

Hipoacusia

El PEX no solo afecta al segmento anterior ocular, también es parte de una enfermedad sistémica. Se ha documentado patológicamente en las membranas basales y matrices extracelulares de los tejidos orbitales extraoculares, la piel y los órganos viscerales que sugieren que PEX es una enfermedad sistémica¹.

La correlación entre el glaucoma y la pérdida de la audición se ha estudiado anteriormente, pero a excepción de tensión normal glaucoma y algunos síndromes congénitos, no hay evidencia fuerte está disponible para tal asociación¹⁴. Se ha descrito que pacientes con PEX tienen discapacidad auditiva significativa. El oído interno es un órgano complejo. Las membranas tectorial y basilar del oído interno, al igual que las estructuras del segmento anterior del ojo, se derivan del ectodermo neural¹⁵. El órgano de Corti es una estructura compleja en el oído interno, que contiene las células ciliadas auditivas, o receptores de sonido que forman la lámina reticular⁴¹.

PXM se ha encontrado en la membrana tectorial y basilar del oído interno en algunos estudios⁴¹. La acumulación de material pseudoexfoliativo en estas estructuras se interfiere en los niveles normales de umbral de audición debido a

una disfunción de los mecanorreceptores del oído, lo que resulta en la pérdida de audición¹⁵

Niveles de umbral de audición normal en los seres humanos son 0-20 dB, en dB (decibeles) es la unidad logarítmica de presión sonora que implica la sonoridad de la energía sonora¹⁵. Un ser humano con audición normal debe tener un umbral de 0-20 dB en todas las frecuencias, mientras que en edad estandarizada un Umbral de 21 dB o más auditores en cualquier oído es considerada como la discapacidad auditiva en el oído. La pérdida auditiva neurosensorial es la forma más común de déficit sensorial humana y representa aproximadamente el 70% de los casos⁴², mientras que abarcan diversas patologías tanto en el oído interno y el nervio auditivo.

Chaill y colaboradores, describieron en 2002, estudiaron 69 pacientes, 39 eran varones (56,5%). La edad media de los pacientes de sexo masculino fue de 75,8 años, mientras que la del grupo de mujeres fue de 75,1 años. Todos los pacientes tenían PEX que afecta al menos un ojo. No hubo diferencia significativa entre la proporción de oídos en el mismo con PEX, que del lado que los ojos sin PEX, con PEX pero sin glaucoma y con PEX y glaucoma, ya sea en los grupos masculinos o femeninos. Sin embargo encuentran gran deficiencia significativa entre PEX y grupo control. Concluyen que el PEX es un factor de riesgo para pérdida de audición y no el glaucoma, independientemente del lado en que se tenga el PEX.

Yazdani y colaboradores¹⁴, describen en el 2007, 83 pacientes con PEX y 83 controles por edad y sexo sin PEX. En total, 78 sujetos (94,0%) en el grupo de casos, en comparación con 58 sujetos (69,9%) en el grupo de control, tenían debajo audición media en uno o ambos oídos ($P < 0.001$; OR, 6.72). Umbrales de audición en cada una de las frecuencias examinadas y el umbral total también fueron significativamente más alto en los individuos con PEX. Aunque el glaucoma estaba relacionado con PEX, no se asoció con la audiometría media en cualquiera de los grupos de estudio. Concluyen que umbrales de audición en las frecuencias que son importantes para la comprensión del habla son significativamente peores en las personas con PEX que en los controles. No encontraron asociación con Glaucoma. Sugieren naturaleza multiorganica del PEX.

Shingham y colaboradores¹⁵, publican en 2014, realizan un estudio auditivo de 123 pacientes que incluyeron 68 casos con PEX (al menos un ojo) y 55 controles PEX, 41 con PEX y 27 con PEG. La mayoría de los pacientes con pérdida auditiva (60%) eran pacientes PEX y el 40% restante fueron los controles. Audición promedio debajo del umbral fueron significativamente mayores en el grupo de PEX en comparación con el grupo control ($P = 0,01$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de umbral de audición entre los tres

grupos (PXE, PXE, y controles) en ambos oídos. Concluyen que existe una relación de PEX y pacientes control, además de una relación sistémica en el PEX.

Papadopolus y colaboradores¹⁶, en 2012, realizan un estudio donde participaron 94 oídos de los pacientes con PEX unilateral o bilateral y 44 oídos control. La edad media de los participantes fue de 74.7 años en ambos grupos. Se describió aumento de hipoacusia neurosensorial en el PEX. Sin embargo, proporcionan un nuevo hallazgo, que es la pérdida de audición neurosensorial a altas frecuencias.

Samarai y colaboradores¹⁷ describen en el 2012, un total de 50 pacientes asignados por grupos de edad, Encontraron que en el grupo de control de 6 de cada 50 pacientes (12,0%) tenían pérdida de audición en uno o ambos oídos y 44 de los 50 controles (88,0%) tuvieron umbrales de audición normales. Se encontraron que 9/100 oídos estudiados en el grupo control tienen pérdida de audición. También en el grupo de estudio de 21/50 pacientes (42,0%), incluyendo hombres y 12 mujeres tenían pérdida auditiva unilateral o bilateral, que incluyendo 35/100 oídos. Sólo 4/21 de los pacientes con pérdida de Audición tenían glaucoma también en el grupo de estudio. Los resultados de este estudio mostraron que la pérdida auditiva neurosensorial es más común en el grupo de estudio con PEX que la edad y el grupo de control emparejado sexo.

Turacli y colaboradores¹⁸, describieron en el 2007 en 51 pacientes con PEX y 22 controles sin PEX. La edad media de los sujetos PEX era 67,5 años. En pacientes PEX 34/102 oídos (33,3%) tenían nivel de audición normal, y 68 (66,7%) tenían pérdida de la audición en los distintos niveles. La edad media del grupo de control fue de 61 años. En este grupo, 27/44 oídos (61,4%) no tenían pérdida auditiva, y 17 (38,6%) tenían oídos pérdida auditiva. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el control y los sujetos PEX ($p < 0.01$) en términos de pérdida de la audición. Este estudio también muestra que la pérdida auditiva neurosensorial parece estar asociada con PEX.

Genética de LOXL1.

La diferencia de prevalencia entre las poblaciones para PEX permanece incierta, pero se cree que puede deberse a una variabilidad genética, se ha sugerido que existe una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Thorleifsson et al.¹⁹ detectaron tres secuencias comunes en variaciones en polimorfismos de un nucleótido (SNPs) en el LOXL1 del cromosoma 15q24.1 asociados con PEX y PEG en población escandinava. Dos SNPs no sinónimos en el exón 1 del gen LOXL1, rs1048661 (152456.0001) y rs3825942 (153456.0002), explicaron la asociación, y los datos sugieren que ellos confieren riesgo de PEG y PEX.

Alrededor del 25% de la población general es homocigota para el haplotipo de mayor riesgo, y su riesgo de sufrir PEG es mayor de 100 veces el de aquellos individuos que presentan haplotipos de bajo riesgo.

El riesgo atribuible a la población de los dos haplotipos de mayor riesgo es mayor al 99%. El producto de LOXL1 cataliza la formación de fibras de elastina que se ha demostrado son uno de los principales factores en las lesiones en el PEXG.

En australianos caucásicos una cohorte basada en la población de 2,508 individuos, 86 (3.4%) de ellos fueron diagnosticados con PEXS. Hewitt et al.⁴³ confirmaron que dos variantes no sinónimas previamente identificadas del exón 1 del gen LOXL1, R141L (rs1048661) y G153d (rs3825942), fueron fuertemente asociadas con PEXS y 2 copias del haplotipo de alto riesgo en estos SNPs confirieron un riesgo de 7.20 (95% CI, 3.04 a 20.75) comparado con 0 copias del haplotipo de alto riesgo notaron que en su población caucásica la incidencia a lo largo de la vida del individuo el PEX es nueve veces menor comparado con poblaciones nórdicas estudiadas por Thorleifsson et al. A pesar de tener una estructura alélica similar en el locus LOXL1, sugiriendo que factores genéticos o ambientales independientes de LOXL1 influyen fuertemente en la expresión fenotípica del síndrome.

Lemmela et al.⁴⁴ realizaron estudios en Finlandia en donde analizaron 3 SNPs en el gen LOXL1, dos SNPs exónicos previamente estudiados rs1048661 y rs385942, y un SNP en el intron 1, rs2165241 (153456.0003). En estos estudios,

la asociación más fuerte fue con el SNP intrónico rs216541 ($p=2.62 \times 10^{-13}$ y p menor que 0001, respectivamente); no se encontró relación para los alelos de riesgo (rs1048661 y rs385942) de LOXL1 [17]. El haplotipo GGT que corresponde al locus 3 del gen LOXL1 incrementó el riesgo de PEXS/PEXG casi 15 veces en relación al haplotipo de bajo riesgo GAC ($p=1.6 \times 10^{-16}$).

Un autor encontró que en México la localización del polimorfismo se encontraba en la región rs2165241 con más frecuencia a diferencia de lo reportado en la mayoría de otros lugares rs3825942 y rs1048661²⁰. De cualquier modo factores extragenéticos como luz ultravioleta, factores dietéticos, autoinmunes, agentes infecciosos y trauma se han sugerido para patogénesis de PEX pero no se ha demostrado. Lo que nos demuestra que el PEX representa una enfermedad compleja, multifactorial, de inicio tardío que envuelve factores genéticos y no genéticos en su etiopatogenia.

2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD

El PEX es una enfermedad sistémica poco estudiada en nuestra población. Es relativamente frecuente en nuestro medio, no se han realizado estudios de prevalencia para esta enfermedad en nuestra población. Tiene importantes implicaciones oftalmológicas bien conocidas, médicas, como la predisposición a glaucoma, y quirúrgicas, como mayor tasa de complicaciones en cirugía de catarata, aun no se conoce con certeza la patología de la enfermedad.

Con el presente trabajo podremos conocer más a fondo el PEX, y las implicaciones sistémicas u oculares que este afecta. Estudiando diversos parámetros en pacientes con o sin Glaucoma, y comparándolos con pacientes Control del mismo grupo de edad, en pacientes de nuestra población.

El trabajo se divide en diferentes subestudios: Parámetros biométricos en pacientes con Síndrome Pseudoexfoliativo, Ojo seco en Síndrome Pseudoexfoliativo, Genética en Síndrome Pseudoexfoliativo, Hipoacusia en Síndrome Pseudoexfoliativo, lo que nos permitirá tener conocimiento sobre este padecimiento y toma de decisiones al tener un paciente con síndrome Pseudoexfoliativo.

Específicamente, en cada subestudio se pretende obtención de diferentes resultados. En el subestudio de Ojo seco, se podrá saber cuáles son los parámetros más afectados en una batería de pruebas para ojo seco. En la rama de Parámetros biométricos se busca si el PEX tiene alguna predisposición de variante anatómica. Para Hipoacusia la prevalencia de Hipoacusia en comparación con la población general y la identificación de genes que predispongan a PEX para evaluar las frecuencias alélicas con que estos se presentan y su posible rol como factores de riesgo para la enfermedad.

.

CAPITULO III

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El PEX predispone a presentación de Ojo seco, alteraciones biométricas e hipoacusia en comparación con la población general.

Alteraciones en el gen LOXL1, específicamente en las regiones Rs3825942, Rs1048661 y Rs2165241 predisponen al desarrollo de PEX o PEG en nuestra población.

3.2 HIPOTESIS NULA

No existe relación entre alteraciones de gen LOXL1 y PEX en nuestra población.

No existe relación entre PEX y ojo seco, alteraciones biométricas e hipoacusia.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar la asociación del PEX, con síndrome de ojo seco, variantes biométricas oculares, hipoacusia y perfil polimórfico del gen LOXL1 en nuestra población, pacientes del Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González” en el noreste de México.

Objetivos específicos

- Describir el tipo de ojo seco (evaporativo versus deficiencia de volumen lagrimal) que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con PEX y PEG y compararlo con controles sanos.

- Identificar el valor de osmolaridad lagrimal que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con PEXS y PEXG y compararlo con controles sanos.
- Identificar el valor de estesiometría corneal central (sensibilidad corneal central) que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con PEX y PEG y compararlo con controles sanos.
- Identificar las diferencias biométricas corneales, como grosor corneal y conteo de células endoteliales, diámetro corneal horizontal, de segmento anterior como longitud de cámara anterior y volumen, de longitud axial, y ángulo iridocorneal en pacientes con PEXS, PEXG y controles sanos.
- Identificación de función visión y sintomatología de ojo seco mediante cuestionarios, DEQ 5 (5-Item Dry Eye Questionnaire), OSDI (Ocular Surface Disease Index), Catquest -9SF (Para catarata), VFQ 25 (Visual Function Questionnaire 25) en pacientes con PEX y control prequirúrgicos de catarata.
- Comparar la proporción de pacientes que desarrollan hipoacusia secundario a PEX y controles sanos en mismo grupo de edad.

- Describir las características generales del segmento anterior en pacientes con PEX y controles sanos, tales como borde palpebral, condición de conjuntiva y erosiones corneales mediante tinción con escala de Clek y Oxford

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A.- Diseño metodológico del estudio

Prospectivo, transversal comparativo.

B.- Tipo de estudio:

Serie de casos

C.- Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de PEX o PEG, y pacientes control prequirúrgicos de cirugía de catarata de la clínica de Oftalmología del Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González”, que aceptaron firmar consentimiento informado de 2013 al 2015.

D.- Descripción del diseño:

Se realiza revisión de expediente a paciente que acuda a consulta en el departamento de Oftalmología del Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González”. Se Revisa el expediente clínico pacientes con Diagnóstico de PEX, PEG o se obtienen los pacientes controles, prequirúrgicos de cirugía de catarata que previamente se revisan que no tengan indicios de glaucoma.

Se hace firmar el consentimiento informado al paciente y a un familiar explicando en lo que consiste el protocolo de estudio. Se realiza revisión de segmento anterior y segmento posterior, se realiza exámenes generales para ojo seco y evaluaciones biométricas para parámetros oculares, posteriormente se toma una muestra de sangre venosa periférica para posterior extracción de ADN y análisis por PCR en tiempo real para búsqueda de polimorfismos del gen LOXL1 para enviar a Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, UANL, para su análisis posterior y estudios audiométricos por el Departamento de Otorrinolaringología, UANL.

Un pacientes con PEX, es el que por exploración por lámpara de hendidura, se muestre material de pseudoexfoliación en margen pupilar, cápsula anterior del cristalino, ángulo iridocorneal o cualquier otra estructura del segmento anterior, además de no tener datos de alteraciones patológicas en el nervio óptico, ausencia de alteraciones campimétricas, ni presión intraocular elevada (mayor a 21 mmHg), historia de cirugía ocular para control de la presión intraocular, corroborado por el expediente clínico y en la visita inicial.

Un paciente con PEG es aquel que muestra material de pseudoexfoliación en margen pupilar, cápsula anterior del cristalino, ángulo iridocorneal o cualquier estructura del segmento anterior y además cualquiera de los siguientes: diagnóstico previo de glaucoma, neuropatía óptica glaucomatosa, pérdida de campo visual compatible con glaucoma, ni otro tipo de glaucoma

Se define como paciente control a todo paciente mayor de 55 años que acude a su cita prequirúrgica de cirugía de catarata, que no tenga presencia de material de pseudoexfoliación, que en una exploración previa, no tenga datos de glaucoma, presión intraocular elevada, ángulo irido – corneal estrecho, diagnóstico previo de glaucoma ni usuario de gotas para hipertensión ocular, retinopatía diabética o alteraciones patológicas en el nervio óptico.

Se excluyen del estudio los pacientes que tengan cirugía ocular previa de por lo menos 8 meses, otras neuropatías ópticas no glaucomatosas, y los pacientes con duda diagnóstica, por ejemplo, sospecha de PEX o sospecha de glaucoma.

E.- Definir el evento de interés y diferentes variables:

Mediante varias pruebas de ojo seco, análisis biométrico, análisis genético e hipoacusia, poder identificar en que difieren los grupos de estudio, pacientes control prequirúrgicos de catarata, y pacientes con PEX y PEG.

Parámetros de Ojo Seco:

Osmolaridad lagrimal (TearLab osmolarity system OcuSense, Inc, San Diego, CA, USA). Tiempo de Ruptura Lagrimal, tinción corneal escala Oxford, Tinción corneal escala CLEK, Sensibilidad Corneal (Estesiómetro Cochet-Bonnet Luneau; Western Ophthalmics, Lynnwood, WA.) Schirmer I con Anestesia.

Parámetros Biométricos:

Paquimetría central, paquimetría más delgada, profundidad de cámara anterior, volumen de Cámara anterior, ángulo irido- corneal, diámetro corneal todos medidos con Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany).

Longitud Axial, longitud de Cámara anterior, White to White todos medidos con IOL Master Versión 4.08 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany).

Densidad de células endoteliales; Porcentaje de variabilidad de células hexagonales con Microscopio especular CellChek XL (Konan Medical USA Inc.).

Angulo irido corneal, ángulo de cámara anterior, área irido-trabecular a 500 μm y 750 μm (TISA 500 y 750), distancia de apertura angular 500 u 750 μm (ADO 500 y 750), área de recesión angular 500 y 750 μm (ARA 500 y 750) con visante de segmento anterior OCT (Visante, Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA).

Cuestionario de vida y calidad visual: CatQuest-9SF que evalúa calidad visual en catarata con sección de evaluación global visual y dificultad o discapacidad de visión, DEQ 5 cuestionario de ojo seco que evalúa discomfort o malestar, sensación de ojo seco y sensación de ojo lloroso. Cuestionario VFQ 25 para salud visual que evalúa salud general y visión, dificultad para actividades, dificultad para manejar y respuesta a problemas visuales, y el cuestionario OSDI para ojo seco y salud visual.

Evaluación general de párpado, cornea y conjuntiva, utilizando parámetros descriptivos como evaluación de margen palpebral, evaluando borde engrosado, irregular, con cicatrices o vascularizado, Expresividad de glándulas de Meibomio, calidad de meibum, Hiperemia conjuntival, y Otros.

Para fines de esta tesis nosotros registramos la expresividad de la siguiente manera: se cuentan 8 orificios glandulares de Meibomio, a mayor número de expresividad, existen más glándulas funcionales. Se miden el número de glándulas expresibles.

F.- Métodos de Evaluación:

Evaluación del expediente clínico para englobar al paciente dependiendo de sus características clínicas en control, PEX o PEG, posteriormente se realiza una revisión general para corroborar diagnóstico mencionado en expediente con lámpara de hendidura y lupa de 90 Dioptrías, y se realiza evaluación de párpado, conjuntiva y cornea con un formato para evaluación de segmento anterior. Posteriormente se realizan exámenes para medir parámetros de ojo seco además de cuestionarios de vida y calidad visual, luego se realizan estudios para biometría ocular y se realiza toma de muestra sanguínea para análisis genético del gen LOXL1, y obtención de estudios de gabinete para diferentes variables de biometría ocular en Pentacam HR, IOL Master, visante de segmento anterior OCT y microscopio especular CellChek XL.

Lista de procedimientos realizados de este estudio.

Procedimientos de estudio	-12 meses, expediente cínico	Visita Basal
Firma de consentimiento informado.		X
Historia clínica: Medicamentos, enfermedades y procedimientos oftalmológicos y no oftalmológicos, presión intraocular	X	X
Gonioscopía, campos visuales, OCT Nervio óptico	X	
Cuestionario de estilo de vida y actividades diarias relacionadas a ojo seco.		X
Cuestionario de ojo seco y calidad de vida, OSDI.		X
Cuestionario de ojo seco, DEQ 5.		X
Cuestionario de función visual, NEI, VFQ 25.		X
Cuestionario calidad de vida asociado a catarata, Catquest-9SF.		X
Análisis Biométrico de Cámara de Sheimpflug (Pentacam)		X
Análisis Biométrico (IOL Master)	X	X
Microscopía endotelial corneal (CellCheck XL)	X	X
Análisis Biométrico AS OCT (Visante de CA)		X
Toma de Muestra de Sangre		X
Osmolaridad lagrimal (Tearlab).		X
Aumento de metaloproteinasa-9 (MMP-9) en lágrima		X
Schirmer I sin anestesia.		X
Toma de muestra de lagrimal		X
para formar biobanco y posterior análisis proteómico lagrimal		
Tiempo de ruptura lagrimal invasivo con fluoresceína de sodio.		X
Tinción corneal (Fluoresceína) medida con escala NEI-CLECK.		X
Tinción corneal (Fluoresceína) medida con escala Oxford.		X
Sensibilidad corneal con estesiómetro de Cochet-Bonnet.		X
Schirmer I con anestesia.		X
Exploración general de segmento anterior y posterior.		X
Exploración detallada de conjuntiva, córnea, borde palpebral.		X
Prueba de Audiometría (Otorrinolaringología)		X

La evaluación genética se realiza mediante la extracción de ADN. La cantidad de ADN será analizada en un espectrofotómetro y la calidad del ADN extraído se evalúa por medio de electroforesis en geles de agarosa.

La detección de los polimorfismos se realiza por medios de PCR en tiempo real utilizando sondas Taq Man. El diseño de las sondas y de los iniciadores utiliza el programa Primer Express de la compañía Applied Biosystems. Se utiliza un termociclador de tiempo real modelo One Step de la compañía de Applied Biosystems. Antes de realizar la detección de los SNPs en las muestras se realizarán ensayos para determinar el rango dinámico de cada reacción. Se realiza diluciones secuenciales de cada muestra para determinar la concentración ideal de amplificación de cada uno de los polimorfismos. Una vez establecido el rango dinámico se procede al análisis de las muestras, las cuales se corren por triplicado utilizando controles negativos y positivos en cada corrida. La identificación de mutaciones se realiza utilizando fluoróforos diferentes para el gen normal y el gen mutado (FAM y VIC). La detección de las mutaciones se realiza utilizando el software del equipo, clasificándolos en homocigotos normales, heterocigotos y homocigotos mutados para cada uno de los SNPs analizados. Para el equilibrio de Hardy-Weinberg se utiliza un grupo de población abierta, que no se realiza exploración oftalmológica, para realizar la evaluación genética de los SNPs estudiados.

La evaluación audiométrica consiste en audiometría tonal en una cámara sonoamortiguada Acoustic systems modelo RE-142 (USA), utilizando un

audiómetro de altas frecuencias marca Interacustic AC40 (USA), Timpanometría marca Audioteest 425h Interacustic (USA).

F.- Análisis estadístico:

Se realizó análisis estadístico con software de Excel 2013 y SPSS Statistics 20. Se realiza comparación entre los tres grupos de estudio mediante ANOVA de un factor para las variables obtenidas numéricas y edad de los pacientes, y se realiza corrección de Bonferroni para comparación entre grupos, posteriormente a unir grupos de PEX y PEG, y compararlos con el grupo control se usa Prueba de T de student para variables independientes. Se realizó test de Chi cuadrada para variables categóricas de antecedentes y variables demográficas así como para exploración de segmento anterior.

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

Se logran incluir un total de 84 pacientes, 46 pacientes control, 20 con PEX y 18 con PEG, Para un total de 95 ojos control, 40 ojos con PEX y 31 ojos con PEG. En la tabla 1 se describe a detalle las características demográficas de cada uno de los tres grupos. No hubo diferencia significativa para la edad entre los tres grupos ($p= 0.228$, Tabla 1), entre antecedentes personales patológicos como hipertensión arterial ($p= 0.473$) y diabetes mellitus ($p= 0.896$), ojo seco ($p= 0.204$) y degeneración de glándulas de Meibomio ($p= 0.216$).

Encontramos mayor número de cirugía de catarata en pacientes con PEX con un total de 12 ojos (30%) ya que fueron pacientes que ya llevan un seguimiento largo en nuestra clínica. Los pacientes incluidos no tuvieron otras cirugías previas como trebeculectomía, colocación de válvula de Ahmed o cirugía intravítrea.

Tabla 1.**Datos demográficos de la totalidad de los casos**

	Control	PEX	PEG	P
Ojos	95	40	31	
Femenino	73 (76.8%)	25 (62.5%)	12 (38.7%)	0.001
Masculino	22 (23.2%)	15 (37.5%)	19 (61.3%)	
Edad	73.38 ± 8.1	75.78 ± 7.09	74.45 ± 7.4	0.228
Antecedentes				
DM2	26 (27.4%)	7 (17.5%)	8 (25.7%)	0.473
HTA	43 (45.3%)	19 (47.5%)	13 (41.9%)	0.896
DGM	2 (2.1%)	0 (0%)	2 (6.5%)	0.204
Ojo Seco	4 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.216
Cirugía FACO	3 (3.2%)	12 (30.0%)	3 (9.7%)	0.001
Trabeculectomía	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Válvula de Ahmed	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cirugía Intravítrea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
AHF				
AHF Glaucoma	2 (2.1%)	2 (5%)	2 (6.5%)	0.459
AHF PEX	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Presencia de material de Pseudoexfoliación				
Cristalino	0 (0%)	24 (60%)	20 (64.5%)	0.001
Iris	0 (0%)	21 (80%)	31 (100%)	0.001
Cornea	0 (0%)	2 (5%)	2 (6.5%)	0.063
Ángulo irido-corneal	0 (0%)	6 (15%)	11 (35.5%)	0.001
Medicamento para Glaucoma				
1 medicamento	0 (0%)	2 (5%)	10 (32.3%)	0.001
2 medicamentos	0 (0%)	0 (0%)	9 (29%)	
3 o más medicamentos	0 (0%)	0 (0%)	12 (38.8%)	
Lubricante	6 (6.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.152

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, DGM: Disfunción de glándulas de meibomio, AHF: Antecedentes heredo-familiares.

Durante la revisión de los expedientes pudimos darnos cuenta el material de pseudoexfoliación lo encontramos más en nuestros pacientes con PEX y PEG en el iris, y que la mayoría de los pacientes con PEG se tratan con tres o más medicamentos para glaucoma, además que no usan medicamento Lubricante (Tabla 1).

Parámetros de Ojo Seco

Para el subestudio de Ojo seco utilizamos del total de los pacientes, 57 ojos control, 40 ojos con PEX y 31 ojos con PEG (Tabla 2-8). Las características demográficas y antecedentes se describen en detalle en la tabla 2. No obtuvimos diferencias significativas entre la edad ($p= 0.115$) y sexo ($p= 0.110$) tampoco existen diferencias de antecedentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, blefaritis posterior y diagnóstico previo de ojo seco ($p= 0.637, 0.760, 0.294, 0.076$ respectivamente).

Sin embargo si existe diferencia, por nuestra población de estudio, para cirugía de catarata por facoemulsificación de catarata ya que tuvimos un total de 12 ojos (30.3%) con cirugía previa, de cualquier modo por lo menos tenía 8 meses de su cirugía para poder ingresar al estudio. Tampoco hubo diferencia significativa en antecedentes heredofamiliares de glaucoma y PEX.

Tabla 2.

Datos demográficos de los casos incluidos para el análisis de ojo seco.

	Control	PEX	PEG	P
Ojos	57	40	31	
Femenino	33 (57.9%)	25 (62.5%)	12 (38.7%)	0.110
Masculino	24 (42.1%)	15 (37.5%)	19 (61.3%)	
Edad	77.67 ± 6.3	75.78 ± 7.08	74.84 ± 6.5	0.115
Antecedentes				
DM2	14 (24.6%)	7 (17.5%)	8 (25.8%)	0.637
HTA	25 (43.9%)	19 (47.5%)	12 (38.7%)	0.760
DGM	2 (3.5%)	0 (0%)	2 (6.5%)	0.294
Ojo Seco	4 (7.0%)	0 (0%)	0	0.076
Cirugía FACO	2 (3.5%)	12 (30.3%)	3 (9.7%)	0.001
Trabeculectomía	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Válvula de Ahmed	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cirugía Intravítrea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antecedentes HF				
AHF Glaucoma	2 (3.5%)	2 (5%)	2 (6.9%)	0.818
AHF PEX	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Presencia de Material de Pseudoexfoliación				
Cristalino	0 (0%)	21 (52.5%)	23 (67.6%)	0.001
Iris	0 (0%)	30 (75%)	33 (97.1%)	0.001
Córnea	0 (0%)	2 (5%)	2 (5.9%)	0.216
Ángulo irido-corneal	0 (0%)	6 (15%)	11 (32.4%)	0.001
Medicamento para Glaucoma				
1 medicamento	57 (100%)	38 (95%)	21 (64.7 %)	0.001
2 medicamentos	0 (0%)	2 (5%)	9 (29.4%)	
3 o más medicamentos	0 (0%)	0 (0%)	12 (35.3%)	
Lubricante	9 (5.13%)	0 (0%)	0 (0%)	0.015

* Todos los casos tienen más de 12 meses de operados de Facoemulsificación de catarata
 PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, DGM: Disfunción de glándulas de meibomio, AHF: Antecedentes heredo-familiares.

De igual manera la manifestación de PEX que más se logra encontrar entre PEX y PEG fue material encontrado en el Iris. Para esta población se encontró que la mayoría de pacientes con PEG tenían un solo medicamento (64.7%) (Tabla 2).

La osmolaridad lagrimal (tabla 3) se encontró más alta en PEX en comparación del grupo control y PEG ($p=0.003$) y la sensibilidad corneal más reducida en PEG ($p=0.002$), las escalas de tinción corneal de NEI/Clek y Oxford resultaron con mayor puntuación o más erosiones corneales para PEG ($p=0.001$) en comparación de PEX y el grupo control. No se observaron diferencias significativas para TBUT y Schirmer con anestesia.

En la exploración de segmento anterior sólo se encontró diferencia en el párpado, se encuentra un borde más engrosado para los pacientes con PEG, y menos engrosado para el grupo control ($p=0.001$) y diferencia en la calidad de Meibum, con una mejor calidad para pacientes control, comparado con PEX y PEG ($p=0.001$), el resto de los parámetros estudiados en la exploración del párpado, conjuntiva y cornea no fueron significativos para estos pacientes.

Tabla 3.**Parámetros de ojo seco en grupos Control, PEX y PEG**

	Control (n=57)	PEX (n=40)	PEG (n= 31)	P
Osmolaridad Lagrimal	303.19 ± 15.29	314.40 ± 12.39	313.42 ± 15.7	0.003
TBUT	7.28 ± 3.38	6.8 ± 2.61	6.77 ± 2.86	0.664
Sensibilidad Corneal	5.65 ± 0.6	5.18 ± 0.9	5.0 ± 1.0	0.002
Schirmer Con Anestesia	14.1 ± 4.5	14.5 ± 6.7	14.4 ± 5.1	0.945
Tinción corneal escala NEI/Clek	0.26 ± 0.6	1.2 ± 1.2	1.8 ± 2.3	0.001
Tinción corneal escala Oxford	0.25 ± 0.7	1.43 ± 1.7	1.7 ± 2.2	0.001
Cuestionario DEQ 5	9.38 ± 5.9	6.77 ± 5.2	4.74 ± 5.7	0.001
Cuestionario OSDI	43.61 ± 27.1	45.6 ± 25.3	35.7 ± 21.25	0.249
Cuestionario CatQuest-9SF	18.93 ± 6.7	16.68 ± 7.5	18.55 ± 7.4	0.296
Margen palpebral (n, %)				
Engrosado	18 (31.6%)	23 (57.5%)	23 (74.2%)	0.001
Irregular	10 (82.5%)	13 (32.5%)	12 (38.7%)	0.070
Cicatrices	1 (1.8%)	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0.907
Vascularizado	2 (3.5%)	4 (10%)	1 (3.2%)	0.314
Espuma	0 (0.0%)	2 (5%)	1 (3.2%)	0.258
Expresividad de las glándulas de Meibomio (n, %)				
1-2	8 (14.0%)	9 (22.5%)	5 (16.1%)	0.829
3-4	26 (45.6%)	18 (45%)	14 (45.2%)	
5-6	19 (33.3%)	7 (17.5%)	9 (29%)	
7-8	4 (7%)	6 (15%)	3 (9.7%)	
Calidad del Meibum (n, %)				
Clara	44 (77.2%)	12 (30%)	12 (38.7%)	0.001
Opaca	12 (21.1%)	23 (57.5%)	15 (48.4%)	
Granular	1 (1.8%)	5 (12.5%)	2 (6.5%)	
Pasta de dientes	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.5%)	
Hiperemia conjuntival				
Ausente	44 (77.2%)	25 (62.5%)	16 (51.6%)	0.143
Leve	12 (21.1%)	14 (35.0%)	13 (41.9%)	
Moderada	1 (1.8%)	1 (2.5%)	2 (6.5%)	
Otros				
Inyección ciliar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.125
Reacción papilar	1 (1.8%)	3 (7.5%)	2 (6.5%)	
Reacción folicular	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Concreciones	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cicatriz en el tarso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.282
Simblefaron	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Plica ausente	2 (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cicatriz corneal central	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cicatriz corneal periférica	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.534
Neovasos corneales	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.384
Pterigión	5 (8.8%)	5 (12.5%)	1 (3.2%)	
Madarosis	2 (3.5%)	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0.961

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, DEQ 5: 5-Item Dry Eye Questionnaire, OSDI: Ocular Surface Disease Index, VFQ 25: Visual Function Questionnaire 25.

Comparando diferencias de los resultados entre grupos (Tabla 4), de osmolaridad lagrimal y la sensibilidad corneal, Tinción corneal de NEI/Clek y Oxford, en las que habíamos observado diferencia significativa entre grupos, esta diferencia no se mantiene si se compara PEX y PEG. Por lo que observamos que no existe diferencia significativa entre PEX y PEG para las variables de ojo seco.

Al no encontrar diferencias significativas en estas variables se decide hacer un solo grupo con PEX (PEX + PEG) en el que incluye glaucoma pseudoexfoliativo y síndrome pseudoexfoliativo (tabla 5) con un total de 71 ojos, y se comparan contra el grupo control de 57 ojos. Observamos que los diferentes parámetros mantuvieron su diferencia significativa entre el grupo control y PEX agrupado, como osmolaridad lagrimal, sensibilidad corneal, tinción corneal escala NEI/Clek y Oxford, y que no resulta significativo TBUT y Schirmer con anestesia. Y la exploración de segmento anterior se mantiene con las mismas diferencias, excepto para el margen palpebral ya que se encuentra más irregularidad para el grupo de PEX ($p = 0.020$).

Tabla 4.

Análisis Multivariado de parámetros de ojo seco en grupos control, PEXS y PEXG

Variable			Sig.	Variable			Sig.
Osmolaridad Lagrimal	Control	PEX	.007	Tinción corneal escala NEI/Clek	Control	PEX	.005
		Glaucoma PEX	.030			Glaucoma PEX	.000
	PEX	Glaucoma PEX	1.000		PEX	Glaucoma PEX	.231
TBUT	Control	PEX	1.000	Tinción corneal escala Oxford	Control	PEX	.001
		Glaucoma PEX	1.000			Glaucoma PEX	.000
	PEX	Glaucoma PEX	1.000		PEX	Glaucoma PEX	1.000
Sensibilidad Corneal	Control	PEX	.026	Cuestionario DEQ 5	Control	PEX	.083
		Glaucoma PEX	.003			Glaucoma PEX	.001
	PEX	Glaucoma PEX	1.000		PEX	Glaucoma PEX	.412
Schirmer Con Anestesia	Control	PEX	1.000	Cuestionario OSDI	Control	PEX	1.000
		Glaucoma PEX	1.000			Glaucoma PEX	.521
	PEX	Glaucoma PEX	1.000		PEX	Glaucoma PEX	.331

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, DEQ 5: 5-Item Dry Eye Questionnaire, OSDI: Ocular Surface Disease Index, VFQ 25: Visual Function Questionnaire 25

Tabla 5.**Parámetros de ojo seco en grupos Control y PEX (PEX con PEG)**

	Control (n=57)	PEX (n=71)	P
Osmolaridad Lagrimal	303.19 ± 15.29	313.97 ± 19.02	0.001
TBUT	7.28 ± 3.38	6.79 ± 2.74	0.365
Sensibilidad Corneal	5.65 ± 0.6	5.1 ± 0.98	0.001
Schirmer Con Anestesia	14.1 ± 4.5	14.46 ± 6.04	0.744
Tinción corneal escala NEI/Clek	0.26 ± 0.6	1.46 ± 1.81	0.001
Tinción corneal escala Oxford	0.25 ± 0.7	1.55 ± 1.98	0.001
Cuestionario DEQ 5	9.38 ± 5.9	5.88 ± 5.5	0.001
Cuestionario OSDI	43.61 ± 27.1	45.6 ± 25.3	0.249
Cuestionario CatQuest-9SF	18.93 ± 6.7	17.46 ± 7.5	0.250
Margen palpebral (n, %)			
Engrosado	18 (31.6%)	46 (64.8%)	0.001
Irregular	10 (82.5%)	25 (35.2%)	0.020
cicatrices	1 (1.8%)	2 (2.8%)	0.582
Vascularizado	2 (3.5%)	5 (7%)	0.320
Espuma	0 (0.0%)	3 (4.2%)	0.167
Expresividad de las glándulas de Meibomio (n, %)			
1-2	8 (14.0%)	14 (19.7%)	0.810
3-4	26 (45.6%)	32 (45.1%)	
5-6	19 (33.3%)	18 (31.3%)	
7-8	4 (7%)	7 (9.9%)	
Calidad del Meibum (n, %)			
Clara	44 (77.2%)	24 (33.8%)	0.001
Opaca	12 (21.1%)	38 (53.5%)	
Granular	1 (1.8%)	7 (9.9%)	
Pasta de dientes	0 (0%)	2 (2.8%)	
Hiperemia conjuntival			
Ausente	44 (77.2%)	41 (57.7%)	0.670
Leve	12 (21.1%)	27 (38.8%)	
Moderada	1 (1.8%)	3 (4.2%)	
Otros			
Inyección ciliar	0 (0%)	0 (0%)	0.103
Reacción papilar	1 (1.8%)	5 (7%)	
Reacción folicular	0 (0%)	0 (0%)	
Concreciones	0 (0%)	0 (0%)	
Cicatriz en el tarso	0 (0%)	0 (0%)	0.196
Simblefaron	0 (0%)	0 (0%)	
Plica ausente	2 (3.5%)	0 (0%)	
Cicatriz corneal central	0 (0%)	0 (0%)	
Cicatriz corneal periférica	1 (1.8%)	0 (0%)	0.445
Neovasos corneales	0 (0%)	0 (0%)	0.407
Pterigión	5 (8.8%)	5 (12.5%)	
Madarosis	2 (3.5%)	2 (2.8%)	0.604

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, DEQ 5: 5-Item Dry Eye Questionnaire, OSDI: Ocular Surface Disease Index,

En los cuestionarios de calidad de vida y ojo seco para los tres grupos de estudio (tabla 6), se observa que los pacientes controles prequirúrgicos de catarata presentan en cuestionario DEQ 5 mayor discomfort en ojos, mayor sensación de ojo seco, mayor sensación de lagrimeo; en el cuestionario VFQ 25 se sienten con más mala salud y visión, así como dificultades para actividades diarias lo cual resultó significativamente más sintomático este grupo control que el grupo PEX en análisis univariado y multivariado. Sólo encontramos para el cuestionario CatQuest – 9SF mayor mala visión en su evaluación global para pacientes con PEG que para el grupo control. No hubo diferencia en dificultad para manejar y una buena respuesta a problemas visuales.

En el análisis multivariable entre los tres grupos de estudio para los cuestionarios, la diferencia significativa que encontramos entre los grupos, en su mayoría se debe a diferencia entre los grupos de PEG y el grupo control. Y para el cuestionario VFQ 25, la diferencia de Sensación de mala salud y visión y la dificultad para actividades los resultados diferentes se encuentra en el grupo Control y el PEX.

Tabla 6.

Cuestionario de Calidad de Vida y de ojo seco en pacientes control, PEX y PEG

	Control (n=57)	PEX(n=40)	PEG (n=31)	P
DEQ 5				
Disconfort o Malestar (0-9)	4.04	2.98	2.03	0.003
Sensación de Ojo seco (0-9)	3.54	2.43	1.71	0.008
Sensación de Lagrimeo (0-4)	1.81	1.38	1.00	0.026
Total	9.38	6.77	4.74	0.001
OSDI				
Total (0-100)	43.76	45.64	35.71	0.249
CatQuest – 9SF				
Mala visión evaluación global (0-8)	4.74	3.90	4.83	0.036
Mala visión, actividades (0-28)	14.19	12.78	13.72	0.521
Total (0-36)	18.93	16.68	18.55	0.296
VFQ 25				
Mala salud y visión (4-21)	13.00	11.08	12.41	0.001
Dificultad para actividades	29.40	23.6	27.86	0.014
Dificultad para manejar	6.54	5.75	5.25	0.826
Buena respuesta a problemas visuales	31.40	33.93	32.28	0.462

DEQ 5: 5-Item Dry Eye Questionnaire, OSDI: Ocular Surface Disease Index, VFQ 25: Visual Function Questionnaire 25, PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo.

Tabla 7.**Análisis Multivariable de Cuestionarios para 3 Grupos.**

Variable dependiente			Sig.
DEQ 5	Disconfort o Malestar	Control	PEX 0.152
			Glaucoma PEX 0.002
		PEX	Glaucoma PEX 0.399
	Sensación ojo seco	Control	PEX 0.139
			Glaucoma PEX 0.008
		PEX	Glaucoma PEX 0.809
	Sensación de Lagrimeo	Control	PEX 0.371
			Glaucoma PEX 0.025
		PEX	Glaucoma PEX 0.745
	Total	Control	PEX 0.083
			Glaucoma PEX 0.001
		PEX	Glaucoma PEX 0.421
OSDI	Total	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 0.521
		PEX	Glaucoma PEX 0.331
CatQuest - 95F	Mala visión evaluación global	Control	PEX 0.769
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Mala visión, actividades	Control	PEX 0.769
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Total	Control	PEX 0.389
			Glaucoma PEX 0.855
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
VFQ 25	Mala salud y visión	Control	PEX 0.001
			Glaucoma PEX 0.797
		PEX	Glaucoma PEX 0.055
	Dificultad para actividades	Control	PEX 0.012
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 0.209
	Dificultad para manejar	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Buena respuesta a problemas visuales	Control	PEX 0.648
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000

DEQ 5: 5-Item Dry Eye Questionnaire, OSDI: Ocular Surface Disease Index, VFQ 25: Visual Function Questionnaire 25, PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo

Al englobar los grupos de PEX en uno solo (Tabla 8), se observa que las variables con diferencias y sin diferencia significativa se mantienen sin variación.

Tabla 8.

Cuestionario de Calidad de Vida y de ojo seco en pacientes Control y PEX (PEX + PEG)

	Control (n=57)	PEX(n=71)	P
DEQ 5			
Discomfort o Malestar (0-9)	4.04	2.56	0.002
Sensación de Ojo seco (0-9)	3.54	2.11	0.003
Sensación de Lagrimeo (0-4)	1.81	1.21	0.015
Total	9.38	5.88	0.001
OSDI			
Total (0-100)	43.76	41.47	0.639
CatQuest – 9SF			
Mala visión evaluación global (0-8)	4.74	4.29	0.160
Mala visión, actividades (0-28)	14.19	13.17	0.346
Total (0-36)	18.93	17.46	0.256
VFQ 25			
Mala salud y visión (4-21)	13.00	11.64	0.001
Dificultad para actividades	29.40	25.39	0.022
Dificultad para manejar	6.54	5.65	0.557
Buena respuesta a problemas visuales	31.40	33.23	0.300

DEQ 5: 5-Item Dry Eye Questionnaire, OSDI: Ocular Surface Disease Index, VFQ 25: Visual Function Questionnaire 25, PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo

Parámetros Biométricos

Para los pacientes incluidos en el estudio de parámetros biométricos se excluyeron los pacientes pseudofacos, obteniendo una población de estudio de pacientes control de 45 ojos, PEX de 25 ojos y PEG de 27 ojos, no se observan diferencias significativas en edad ni sexo, ($p= 0.209$ y 0.119 respectivamente) ni

se observan diferencia entre patologías previas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, blefaritis posterior y ojo seco ($p= 0.113, 0.240, 0.402$ y 0.307 respectivamente). Ningún paciente tiene cirugías previas al estudio.

Para el análisis de la cámara scheimpflug (Pentacam®), entre los tres grupos de estudio, se obtuvo una paquimetría más delgada en pacientes con PEG y una paquimetría más gruesa en pacientes con PEX para las variables de paquimetría central y paquimetría más delgada, además mayor abertura del ángulo irido-corneal para el grupo control y menor apertura de ángulo irido- corneal para el grupo de PEG. Se encontró una mayor Longitud axial por IOL Master® en los pacientes con PEG y una menor longitud axial en los pacientes controles, no hubo diferencia de conteo de células endoteliales ni de los parámetros de OCT de Cámara anterior (Visante®) ni en el resto de las variables (Tabla 10).

Para el análisis multivariado entre grupos (Tabla 11) observamos que la diferencia del ángulo por Pentacam® es debida a una diferencia entre el grupo control y el grupo de PEG, y las diferencias de la paquimetría fueron debidas a la comparación del grupo de PEG con PEX. La diferencia de la Longitud Axial por IOL Master® es debida a una diferencia entre el grupo control y el grupo de PEG.

Tabla 9.

Datos demográficos de los casos incluidos para análisis biométrico.

	Control	Síndrome Pseudoexfoliativo	Glaucoma Pseudoexfoliativo	P
Ojos	45	25	27	
Femenino	23 (51.1%)	14 (56.0%)	9 (33.3%)	0.209
Masculino	22 (48.9%)	11 (44.0%)	18 (66.7%)	
Edad	77.71 ± 6.2	76.44 ± 7.22	74.96 ± 4.7	0.119
Antecedentes				
DM2	12 (26.7%)	2 (8%)	4 (14.8%)	0.113
HTA	22 (48.9%)	9 (36%)	8 (29.6%)	0.240
DGM	2 (4.4%)	0 (0 %)	2 (7.4%)	0.402
Ojo Seco	2 (4.4%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0.307
Cirugía FACO	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Trabeculectomía	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	
Válvula de Ahmed	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Cirugía Intravítrea	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Antecedentes HF				
AHF Glaucoma	2 (4.4%)	1 (4%)	2 (7.4%)	0.821
AHF PEX	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Presencia de material de Pseudoexfoliación				
Cristalino	0	18 (66.7%)	20 (74.1%)	0.001
Iris	0	14 (63%)	27 (100%)	0.001
Córnea	0	0	2 (7.4%)	0.001
Ángulo irido-corneal	0	4 (14.8%)	11 (40.7%)	0.001
Medicamento para Glaucoma				
Un Medicamento	0	2 (7.4%)	8 (29.6%)	0.001
Dos medicamentos	0	0	8 (29.6%)	
Tres o más medicamentos	0	0	11 (40.7 %)	
Lubricante	2 (4.8%)	0	0	0.245

* Se excluyen todos los pacientes con cirugía de catarata.

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, DGM: Disfunción de glándulas de meibomio, AHF: Antecedentes heredo-familiares.

Tabla 10.

Parámetros biométricos en grupos control, PEX y PEG

	Control (n=45)	PEX (n=25)	PEG (n= 27)	P
Cámara scheimpflug (Pentacam®)				
Volumen de CA	106.7 ± 24.1	105.6 ± 38.1	110.1 ± 24.2	0.839
Longitud de CA	2.54 ± 0.4	2.44 ± 0.3	2.37 ± 0.2	0.188
Ángulo	34.34 ± 6.9	31.7 ± 5.9	30.5 ± 4.9	0.039
Paquimetría más delgada	516.0 ± 28	525.1 ± 42	495.0 ± 38	0.009
Paquimetría Central	520.7 ± 27	532.2 ± 40	501.6 ± 37	0.008
Diámetro Corneal	11.3 ± 0.4	11.2 ± 0.3	11.4 ± 0.4	0.430
IOL Master®				
Longitud Axial	22.9 ± 0.7	23.1 ± 0.6	23.6 ± 1.3	0.018
Longitud de CA	2.83 ± 0.3	2.91 ± 0.4	2.77 ± 0.3	0.523
Blanco a Blanco	11.56 ± 0.4	11.28 ± 0.3	11.51 ± 0.3	0.137
Microscopía Especular Endotelial Corneal				
Densidad de Células endoteliales	2062 ± 498	2103 ± 537	2103 ± 488	0.932
Hexagonalidad endotelial	54.18 ± 7.1	54.14 ± 8.7	54.77 ± 12.2	0.964
Coefficiente de variabilidad	36.76 ± 4.7	36.75 ± 7.5	36.67 ± 6.5	0.999
OCT de Cámara anterior (Visante®)				
Ángulo de CA	41.03 ± 9.3	42.19 ± 11.5	45.10 ± 6.5	0.231
Ángulo irido-corneal	29.84 ± 8.1	28.71 ± 11.7	25.32 ± 5.4	0.118
Longitud de CA	2.63 ± 0.3	2.60 ± 0.42	2.56 ± 0.42	0.773
ADO 500	0.466 ± 0.15	0.493 ± 0.19	0.516 ± 0.12	0.135
ADO 750	0.611 ± 0.18	0.661 ± 0.22	0.660 ± 0.19	0.501
ARA 500	0.252 ± 0.9	0.272 ± 0.9	0.264 ± 0.74	0.648
ARA 750	0.387 ± 0.12	0.421 ± 0.13	0.406 ± 0.10	0.565
TISA 500	0.182 ± 0.5	0.194 ± 0.67	0.189 ± 0.4	0.705
TISA 750	0.316 ± 0.9	0.338 ± 0.11	0.336 ± 0.07	0.616

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, CA: Cámara anterior, OCT: tomografía de coherencia anterior, TISA: Área irido-trabecular, ADO: Distancia de Apertura Angular, ARA: Área de recesión angular.

Tabla 11 (Parte 1).

Análisis multivariado de parámetros biométricos en grupos control, PEX y PEG

Variable			P
Cámara scheimpflug (Pentacam®)	Volumen de CA	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
		Control	PEX .879
	Longitud de CA		Glaucoma PEX .230
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Ángulo	Control	PEX .292
			Glaucoma PEX .049
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Paquimetría más delgada	Control	PEX .910
			Glaucoma PEX .056
		PEX	Glaucoma PEX .010
IOL Master®	Paquimetría Central	Control	PEX .544
			Glaucoma PEX .082
		PEX	Glaucoma PEX .006
	Diámetro Corneal	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX .934
		PEX	Glaucoma PEX .669
	Longitud Axial	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX .015
		PEX	Glaucoma PEX .236
	Longitud de CA	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX .776
Microscopía Especular Endotelial Corneal	Blanco a Blanco	Control	PEX .141
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX .474
	Densidad de Células endoteliales	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Hexagonalidad endotelial	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	Coeficiente de Variabilidad	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, CA: Cámara anterior

Tabla 11 (Parte 2).

Análisis multivariado de parámetros biométricos en grupos control, PEX y PEG

Variable			P
OCT de Cámara anterior (Visante®)	Ángulo de CA	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 0.265
		PEX	Glaucoma PEX 0.865
	Ángulo irido-corneal	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 0.121
		PEX	Glaucoma PEX 0.541
	Longitud de CA	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	ADO 500	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX .620
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	ADO 750	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	ARA 500	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	ARA 750	Control	PEX .897
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	TISA 500	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000
	TISA 750	Control	PEX 1.000
			Glaucoma PEX 1.000
		PEX	Glaucoma PEX 1.000

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, CA: Cámara anterior, OCT: tomografía de coherencia anterior, TISA: Área irido-trabecular, ADO: Distancia de Apertura Angular, ARA: Área de recesión angular.

Al agrupar el Síndrome pseudoexfoliativo y compararlo con el grupo control obteniendo dos grupos, (Tabla 12) observamos que las diferencia de la paquimetría desaparece y solo se mantiene la diferencia del Ángulo por Cámara scheimpflug (Pentacam®) y la longitud Axial por IOL Master®.

Análisis Genético

A la fecha se ha realizado la genotipificación de grupo control población abierta (n=105), grupo control prequirúrgicos de catarata (n=19) y casos PEX (PEX y PEXG) (n=40) para el rs2165241, los SNP rs385942 y rs1048661 y el resto de los pacientes del SNP rs2165241 quedan pendientes para más adelante analizarse.

Se identificaron los tres genotipos, homocigoto para alelo silvestre, homocigoto para alelo variable y heterocigoto (alelo silvestre y alelo variable), en los tres grupos. En el grupo de PEX se identificaron, en el SNP rs2165241, con el genotipo homocigoto para alelo silvestre en 7 pacientes (17%), heterocigoto en 10 pacientes (24%) y homocigoto variable para 23 pacientes (55%).

Tabla 12.

Parámetros biométricos en grupos control y PEX (PEX + PEG)

	Control (n=45)	PEX/PEG (n=52)	P
<i>Cámara scheimpflug (Pentacam®)</i>			
Volumen de Cámara	106.7 ± 24.1	107.9 ± 24.1	0.835
Profundidad de Cámara	2.54 ± 0.4	2.41 ± 0.29	0.086
Ángulo	34.34 ± 6.9	31.14 ± 5.4	0.014
Paquimetría más delgada	516.0 ± 28	510.0 ± 42	0.430
Paquimetría Central	520.7 ± 27	516.9 ± 41	0.605
Diámetro Corneal	11.3 ± 0.4	11.37 ± 0.43	0.430
<i>IOL Master®</i>			
Longitud Axial	22.9 ± 0.7	23.42 ± 1.07	0.026
Longitud de Cámara	2.83 ± 0.3	2.84 ± 0.36	0.919
Blanco a Blanco	11.56 ± 0.4	11.42 ± 0.37	0.158
<i>Microscopía Especular Endotelial</i>			
<i>Corneal</i>			
Densidad de Células endoteliales	2062 ± 498	2103 ± 506	0.706
Hexagonalidad endotelial	54.18 ± 7.1	54.45 ± 10.5	0.886
Coeficiente de variabilidad	36.76 ± 4.7	36.71 ± 6.97	0.974
<i>OCT de Cámara anterior (Visante®)</i>			
Ángulo de CA	41.03 ± 9.3	43.67 ± 9.3	0.179
Ángulo irido-corneal	29.84 ± 8.1	26.98 ± 9.1	0.115
Longitud de CA	2.63 ± 0.3	2.58 ± 0.42	0.508
ADO 500	0.466 ± 0.15	0.505 ± 0.15	0.235
ADO750	0.611 ± 0.18	0.660 ± 0.20	0.239
ARA500	0.252 ± 0.9	0.268 ± 0.83	0.381
ARA 750	0.387 ± 0.12	0.413 ± 0.12	0.323
TISA 500	0.182 ± 0.5	0.191 ± 0.55	0.426
TISA 750	0.316 ± 0.9	0.337 ± 0.99	0.325

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, PEG: Glaucoma Pseudoexfoliativo, CA: Cámara anterior, OCT: tomografía de coherencia anterior, TISA: Área irido-trabecular, ADO: Distancia de Apertura Angular, ARA: Área de recesión angular

En el grupo control de población abierta (n= 105), se obtienen 29.5% (31 pacientes) para el homocigoto para el alelo silvestre, 40% (42 pacientes) para el Heterocigoto y 30.5 % (32 pacientes) para el homocigoto para el alelo variable.

En el grupo control de prequirúrgicos de catarata sin PEX (19 pacientes) se obtiene 37% (7 pacientes) para el homocigoto para el alelo silvestre, 47% (9 pacientes) para el Heterocigoto y 16% (3 pacientes) homocigoto para el alelo variable.

Análisis Audiométrico

El análisis de Audiometría se encuentra actualmente en fase de realización de las pruebas por lo que queda pendiente su análisis para futuros estudios

Tabla 13.

Análisis de LOXL1 en su SNP rs2165241 para 3 grupos poblacionales.

Grupos de pacientes	Controles (n=19)	PEX (n= 42)	Controles población abierta (n=105)
Homocigoto Silvestre	37%	17%	29.5%
Heterocigoto	47%	24%	40%
Homocigoto variable	16%	55%	30.50%

PEX: Síndrome Pseudoexfoliativo, SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido, LOXL 1: Gen Lysyl oxidase-like.

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

PEX se ha correlacionado con alteraciones conjuntivales y del segmento anterior que predisponen a aparición de ojo seco en varios parámetros, como los analizados en este estudio, Osmolaridad lagrimal, y sensibilidad corneal, ya descrito anteriormente^{9,31}.

Para el subestudio de ojo seco en nuestra población encontramos mayor número de cirugía de catarata en pacientes con PEX con un total de 12 ojos (30%) ya que fueron pacientes que ya llevan un seguimiento largo en nuestra clínica, a diferencia de los pacientes Control prequirúrgicos de cirugía de catarata, uno de los criterios de exclusión era cirugía intraocular los 8 meses previos a la inclusión.

Aunque es bien sabido que el PEX puede causar decremento en la secreción y estabilidad de la secreción lagrimal, no logramos obtener diferencia entre los parámetros más estudiados para ojo seco como son el Tiempo de ruptura lagrimal y el Schirmer con anestesia como lo muestran otras publicaciones^{23,29,35,45}, aun al agrupar los pacientes con PEX y con PEG no se logran obtener diferencia significativa para estos dos parámetros, aunque muestra una tendencia hacia la diferencia.

El material de PEX se puede encontrar en casi todos los tejidos oculares y se correlaciona con muchas enfermedades oculares como glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, subluxación del cristalino, y alteraciones en la secreción lagrimal^{10,24,29,46}. Corroboramos que existe mayor patología corneal y cantidad de erosiones corneales, así como la calidad de la secreción de la glándula de Meibomio, y como ya se describió que existen alteraciones ultraestructurales que llevan a desarrollo de ojo seco, independientemente del uso o no de gotas de glaucoma^{12,23,28,29,45}. No encontramos diferencias a la evaluación clínica en evaluación conjuntival aunque se sabe que las alteraciones se encuentran mediante microscopía electrónica, tampoco se obtuvo diferencia significativa en pacientes con pterigión entre los grupos de estudio como lo describe Forsius y colaboradores⁴⁷.

Encontramos diferencias en el grosor corneal para PEX y PEG, observamos un mayor grosor en pacientes con PEX y un menor grosor en pacientes con PEG, a diferencia de lo obtenido en un estudio previo de Akdemir y colaboradores³⁵, en donde el grosor corneal mayor se encuentra en pacientes con PEG y el menor grosor en pacientes con PEX, ellos sugieren que obtienen el mayor grosor en PEG por una disminución de células endoteliales y menor grosor en PEX por patología por material de pseudoexfoliación, nosotros obtuvimos menor grosor en los pacientes con PEG y mayor grosor con pacientes con PEX, sin encontrar diferencia significativa en la microscopía especular, ellos tampoco encuentran correlación entre grado de ojo seco y el grosor corneal.

Nosotros encontramos que el PEX y PEG presenta ángulos irido – corneales más estrechos, esto que los controles y coincide con otros autores^{36,40,46}, pero no encontramos diferencias en mediciones cuantitativas del OCT de cámara anterior (ADO, ARA y TISA), longitud de cámara anterior y ángulo de cámara anterior. Beyazyildiz y colaboradores describen en un estudio con 47 pacientes con PEX y 55 sujetos sanos que los pacientes con PEX tienen longitud de cámara anterior menos profunda, diámetro pupilas más delgado, cristalino más ancho y longitud corneal más ancho, nosotros no obtuvimos diferencia significativa entre los diferentes parámetros medidos.

Encontramos diferencia significativa en la longitud axial ocular con una mayor medida para los ojos con PEG y una menor medición para los ojos Controles, y en el estudio previo de Beyazyildiz y colaboradores ellos no encuentran diferencia significativa entre grosor corneal y longitud axial.

En los cuestionarios de ojo seco y calidad de vida encontramos que no existe correlación entre el grado de ojo seco medido subjetivamente y evaluando el segmento anterior y las molestias de los pacientes, ya que los pacientes control prequirúrgicos de catarata mostraban mayor molestia y sintomatología de ojo seco y dificultad visual que los pacientes con PEX/PEG.

Tampoco logramos correlacionar el PEX con antecedentes patológicos como diabetes mellitus e Hipertensión arterial como lo describe Jonas y colaboradores¹¹.

Para poder saber si el alelo variable para el SNP rs2165241 es un alelo de riesgo para PEX se requiere aumentar el tamaño de la muestra de controles sin PEX.

Durante el estudio una de nuestras limitantes es que para el subestudio de ojo seco no se excluyen a los pacientes con diabetes mellitus, como lo hacen en estudios para ojo seco, ya que esto nos reduciría la cantidad de pacientes, además, algunas mediciones ya descritas que en nuestro estudio muestran tendencia a la diferencia, no alcanzan a ser estadísticamente significativas, probablemente al incluir mayor cantidad de pacientes logre existir una diferencia entre grupos.

Se ha reportado que el ojo seco varía dependiendo de la hora del día tomado las mediciones, no se estandarizó durante este estudio, en qué hora del día se tomarían los estudios para ojo seco. Es difícil encontrar pacientes con Pseudoexfoliación sin cirugía de catarata por el tipo de pacientes que tenemos, ya que el motivo de ingreso de la mayoría de ellos fue por Diagnóstico y tratamiento de Catarata.

Se planea continuar ingresando pacientes para este estudio y lograr obtener diferencias significativas para los distintos grupos. Además queda pendiente

continuar la realización de los estudios de audiometría para su posterior análisis y comparación entre grupos así como completar el análisis genético de nuestra población estudiada y continuar con la genotipificación del gen LOXL1, específicamente en sus regiones de rs216541, que ya iniciamos el análisis, y además es necesario más pacientes controles sin PEX para poder determinar si es un alelo de riesgo para PEX, e iniciar con el análisis de las regiones de LOXL1 para rs1048661 y rs385942.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

Diferentes parámetros de ojo seco fueron medidos en nuestro estudio, encontramos que la osmolaridad lagrimal, la sensibilidad corneal, escalas como la tinción corneal de NEI/Clek y Oxford claramente se ven afectados en PEX, no se obtienen diferencias significativas en el tiempo de ruptura lagrimal y el Schirmer con anestesia aunque es bien sabido que son factores que afecta la calidad lagrimal.

Encontramos alteraciones en el párpado como la calidad de secreción de la glándula de Meibomio en pacientes con PEX así como un borde palpebral más engrosado e irregular, el resto de los parámetros no se vieron afectados incluidos presencia o no de pterigión.

Para el análisis biométrico encontramos un ángulo más estrecho por Pentacam, que no se correlaciona con los valores medidos por el OCT de Cámara anterior, además encontramos mediciones de paquimetría más delgada en PEG y más gruesa en PEX. También se observó una diferencia en la longitud axial teniendo el mayor número para pacientes con PEG.

El resto de los parámetros biométricos no resultaron significativos incluyendo los medidos por la microscopía especular.

Observamos que la sintomatología de ojo seco en PEX puede no correlacionar con las alteraciones encontradas en cornea, párpado y medición de ojo seco.

Un análisis con más pacientes es necesario para un mejor entendimiento del PEX como factor de riesgo de ojo seco y encontrar parámetros alterados más constantes en la biometría del ojo con PEX.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

Aprobación del comité de Ética



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA

Investigador principal
Servicio de Oftalmología
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Síndrome pseudoexfoliado y glaucoma pseudoexfoliado en su asociación con síndrome de ojo seco, variantes biométricas oculares, hipoacusia y perfil polimórfico del gen LOXL1 en población mexicana"**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-005** participando además el Dr. Jesús Alberto Ruiz González, Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Alejandro Martínez López –Portillo, Dr. Jibran Mohamed Noriega, Dr. Jesús Alberto Ruiz González, Dr. c. Hugo Alberto Barrera Saldaña, Lic. Elena Genoveva Tovar Flores, Lic. Cinthia Damaris Cantú Nava, Dr. Efrén Josimar Gutiérrez Enríquez, Dra. Ma. de Lourdes Garza Rodríguez, QFB Mariel Araceli Oyervides Muñoz, QFB Iram Pablo Rodríguez Sánchez y Lic. José Luis Valdés Velázquez como Co-Investigadores.

De igual forma el siguiente documento:

- Consentimiento Informado, versión 1.0 de fecha Agosto del 2014.
- Consentimiento Informado para Subestudio, v1 del 29 de julio del 2014.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey N.L., 08 de Agosto de 2014



DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics*. 2012;6(1):22.
2. Jeng SM, Karger R a, Hodge DO, Burke JP, Johnson DH, Good MS. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2007;16(1):117-121.
3. Forsman E, Cantor RM, Lu A, et al. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):500-507.
4. Young AL, Tang WWT, Lam DSC. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):193-5.
5. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Allingham RR. Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, eds. *Glaucoma*. Second Edi. Elsevier; 2015:357-365.
6. Tarkkanen A, Kivelä T. John G. Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(2):151-4.
7. Calla, Pratap (Departament of Ophtalmology, Duke University Medical center, Durham N. Genetics of Pseudoexfoliation Syndrome. *Curr Opin Ophtalmol*. 2010;20(2):88-91.
8. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder?

- Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992;110(12):1752-6.
9. Öncel BA, Pinarci E, Akova Y a. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Optom*. 2012;95(5):506-509.
 10. Tanhehco T, Chen SH. Pseudoexfoliation syndrome and cataract surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(1):81-93.
 11. Jonas JB, Nangia V, Martin A, et al. Pseudoexfoliation: Normative Data and Associations. The Central India Eye and Medical Study. He M, ed. *PLoS One*. 2013;8(10):e76770.
 12. Erdoğan H, Arici DS, Toker MI, Arici MK, Fariz G, Topalkara A. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34(2):108-113.
 13. Cahill M, Early a, Stack S, Blayney a W, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002;16(3):261-6.
 14. Yazdani S, Tousi A, Pakravan M, Faghihi A-R. Sensorineural Hearing Loss in Pseudoexfoliation Syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(3):425-429.
 15. Singham NV, Zahari M, Peyman M, Prepageran N, Subrayan V. Association between Ocular Pseudoexfoliation and Sensorineural Hearing Loss. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1-4.
 16. Papadopoulos T a, Charalabopoulou M, Vathylakis I, Goumas P, Gartaganis S, Naxakis S. Prevalence and severity of sensorineural hearing loss in patients with exfoliation syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(7):902-7.
 17. Samarai V, Samarei R, Iaghighi N, Jalili E. Sensory - neural hearing loss

- in pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(3):393-396.
18. Turacli ME, Ozdemir FA, Tekeli O, Gökcan K, Gerçek M, Dürük K. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(1):56-9.
 19. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397-1400.
 20. Jaimes M, Rivera-Parra D, Miranda-Duarte A, Valdés G, Zenteno JC. Prevalence of high-risk alleles in the LOXL1 gene and its association with pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in a Latin American population. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(1):12-17.
 21. Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y, Nakanishi H, Yoshimura N. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):582-585.
 22. Sit AJ, Johnson DH. The Exfoliation Syndrome: A Continuing Challenge. In: Albert DM, ed. *Principles & Practice of Ophthalmology*. 3rd Editio. Elsevier Ltd; 2008:2581-2593.
 23. Kozobolis VP, Christodoulakis E V, Naoumidi II, Siganos CS, Detorakis ET, Pallikaris LG. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(6):478-83.
 24. Schlötzer-schrehardt U. Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma. In: Dartt DA, ed. *The Encyclopedia of the Eye*. 1ed ed. Boston, MA, USA: Elsevier; 2010:539-548.

25. Jones W, White RE, Magnus DE. Increased occurrence of exfoliation in the male, Spanish American population of New Mexico. *J Am Optom Assoc.* 1992;63(9):643-8.
26. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(11):1593-1601.
27. Kuppens EVMJ, Jong CA De, Stolwijk TR, Keizer RJW De. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *British J Ophthalmol.* 1995;79(2):339-342.
28. Kuchle M, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Occurrence of pseudoexfoliative material in paraciliary structures in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1991;69(1):124-30.
29. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77(4):406-409.
30. Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf.* 2007;5(2):65-204.
31. Detorakis ET, Koukoulas S, Chrisohood F, Konstas AG, Kozobolis VP. Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome. *Cornea.* 2005;24(6):688-91.
32. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear Film Osmolarity: Determination of a Referent for Dry Eye Diagnosis. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2006;47(10):4309.
33. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An Objective Approach to Dry

- Eye Disease Severity. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010;51(12):6125.
34. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):61-67.
35. Akdemir MO, Kirgiz A, Ayar O, et al. The Effect of Pseudoexfoliation and Pseudoexfoliation Induced Dry Eye on Central Corneal Thickness. *Curr Eye Res*. May 2015:1-6.
36. Busić M, Kastelan S. Pseudoexfoliation syndrome and cataract surgery by phacoemulsification. *Coll Antropol*. 2005;29 Suppl 1:163-6.
37. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological Study of Corneal Endothelium and Corneal Thickness in Pseudoexfoliation Syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(3):235-239.
38. Gorezis S, Christos G, Stefaniotou M, Moustaklis K, Skyrilas A, Kitsos G. Comparative results of central corneal thickness measurements in primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 39(1):17-21.
39. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea*. 1999;18(4):403-7.
40. Gross FJ, Tingey D, Epstein DL. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(3):333-6.
41. Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: a review. *Hear Res*. 1986;22:117-46.
42. Strenzke N, Pauli-Magnus D, Meyer A, Brandt A, Maier H, Moser T.

Update on physiology and pathophysiology of the inner ear:

pathomechanisms of sensorineural hearing loss. *HNO*. 2007;56(1):27-36.

43. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, et al. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet*. 2008;17(5):710-716.
44. Lemmela S, Forsman E, Onkamo P, et al. Association of LOXL1 gene with Finnish exfoliation syndrome patients. *JHumGenet*. 2009;63(April):289-297.
45. Škegro I, Suić SP, Kordić R, et al. Ocular surface disease in pseudoexfoliation syndrome. *Coll Antropol*. 2015;39(1):43-5.
46. Jawad M, Nadeem A, Khan A ul H, Aftab M. Complications of cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21(2):33-6.
47. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(5):478-84.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jesús Alberto Ruiz González

Candidato para el Grado de
Especialidad en Oftalmología

Tesis: Síndrome Pseudoexfoliativo y Glaucoma Pseudoexfoliativo en su asociación con síndrome de ojo seco, variantes biométricas oculares, hipoacusia y perfil polimórfico del gen LOXL1 en población mexicana

Biografía:

Nací en Rioverde, San Luis Potosí, el 25 de Julio de 1986, hijo de Ma. Esther González Andrade y José Francisco Ruiz Castillo, en donde viví y estudié hasta la Preparatoria.

Mi educación profesional fue llevada en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en la Facultad de Medicina, en la ciudad de San Luis Potosí, obteniendo un grado obtenido Médico Cirujano en 2012.

He vivido en la ciudad de Monterrey al iniciar mis estudios de Postgrado hasta el día de hoy, en donde actualmente soy R3 de Oftalmología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.